

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1971

N°

55

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'état)

par

CHAMPAGNAT Annie

née le 15 décembre 1946

à GANNAT 03

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 OCTOBRE 1971

*ASPECTS ENDOCRINIENS DES TUMEURS
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES
CHEZ L'ENFANT*

Président : M. JANNY, Professeur

Membres du Jury

{
M. PIGNIDE, Professeur
M. RAYNAUD, Professeur
M. TOURNILHAC, Professeur

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1971

N°

THÈSE

pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'état)

par
CHAMPAGNAT Annie

née le 15 décembre 1946
à GANNAT 03

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 OCTOBRE 1971

*ASPECTS ENDOCRINIENS DES TUMEURS
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES
CHEZ L'ENFANT*

Président : M. JANNY, Professeur

Membres du Jury

{
M. PIGNIDE, Professeur
M. RAYNAUD, Professeur
M. TOURNILHAC, Professeur



UNIVERSITE DE CLERMONT - Président : R. KOHLMULLER
 Vice-Président : M. LEMOSSE
 Secrétaire Générale : Mme CHOPART

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : G. MEYNIEL
 1° Vice-Doyen : P. LATAIX
 2° Vice-Doyen : C. GENTOU

Directeur Honoraire : M. MERLE
 Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. WILLEMIN-CLOG
 GERMAIN, VAURS

 I - PROFESSEURS TITULAIRES

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGERON	Pathologie Médicale
CLUZEL	Bactériologie et Hygiène
COULET	Botanique et Microbiologie
DASTUGUE	Biochimie Médicale
DELAGE	Anatomie Pathologique
DUCHÊNE-MARULLAZ	Pharmacologie
FOURRIER	Pathologie Chirurgicale
GRAS	Clinique Médicale A
JACQUEMET	Technique Chirurgicale
JALLUT	Séméiologie Médicale
JANNY	Neuro-Chirurgie
LATAIX	Clinique Chirurgicale B
MERCIER	Anatomie
MEYNIEL	Biophysique Médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PETIT	Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique

M ^{le} RAMPON	Thérapeutique
MM. ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLOT	Physiologie
THOMAS	Clinique Oto-Rhino-Laryngologie
TURCHINI	Histologie et Embryologie

II - PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM. ALFIERI	Biophysique Médicale
CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine du Travail
VIALLET	Electro-Radiologie

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. MENUT	Pédiatrie et Puériculture
PIGNIDE	Médecine Générale
VENRIES DE LAGUILLAUMIE	Anatomie Pathologique

IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAGUET	Thérapeutique, Réanimation Médicale
	Rééducation fonctionnelle et Hydrologie
BEYTOUT	Bactériologie - Virologie
BOUCHER	Physiologie
BOURDEIX	Chirurgie Générale
BRUHAT	Gynécologie et Obstétrique
CHABANNES	Neuro-Chirurgie
CONSTANTIN	Anesthésiologie
GAILLARD DE COLLOGNY	Oto-Rhino-Laryngologie
GENTOU	Biochimie Médicale
GLANDDIER	Chirurgie Générale
MALET	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
MARCHEIX	Médecine Interne
M ^{me} MOINADE	Médecine Générale et Thérapeutique
MM. NEVEU	Urologie
PERI	Stomatologie
PLAGNE	Cancérologie Clinique

MM. RAYNAUD

SOLE

VANNEUVILLE

Pédiatrie

Ophtalmologie

Anatomie et Organogenèse (Option

Clinique, Chirurgie Générale)

V - AGREGES

MM. RENARD

TOURNILHAC

Pneumo-Phtisiologie

Neurologie et Psychiatrie

Attaché Principal Faculté de Médecine : M. BERTHONConservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de Thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération du 6 juin 1956).

A MES PARENTS,

en témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde
affection.

A CEUX QUI ME SONT CHERS,

A MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JANNY

Professeur de Neuro-Chirurgie

Neuro-Chirurgien des Hôpitaux - Non Chef de Service

Il nous a fait l'honneur de bien vouloir accepter la Présidence de notre jury de Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur PIGNIDE

Professeur (Médecine Générale et Thérapeutique)

Médecin des Hôpitaux

Chevalier des Palmes Académiques

Durant notre séjour dans son service, nous avons apprécié la maîtrise de son enseignement et ses qualités scientifiques. Nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé RAYNAUD

Maître de Conférences Agrégé (Pédiatrie)

Médecin des Hôpitaux

Il nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a guidé dans sa réalisation.

Nous avons eu le privilège de compter parmi ses élèves et de profiter de son enseignement durant l'année passée dans son service. Nous avons apprécié le dynamisme avec lequel il nous faisait part de ses connaissances, ainsi que sa profonde humanité.

Il a renforcé le goût que nous avons pour sa spécialité.

En témoignage de notre grande admiration, nous l'assurons de notre respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé TOURNILHAC

Agrégé de Neurologie et Psychiatrie

Médecin-Assistant des Hôpitaux

Nous lui devons plus que ne l'expriment ces quelques mots. Qu'il y trouve cependant l'assurance de notre profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé SOLE

Maître de Conférences Agrégé (Ophtalmologiste)

Qu'il veuille bien agréer l'expression de notre gratitude.

Aux Docteurs LERE et TARTINVILLE,

pour la gentillesse avec laquelle ils nous ont accueillie
dans leur service, et l'enseignement qu'ils ont bien voulu
nous prodiguer durant notre séjour au Centre Hospitalier de
Vichy.

A tous les médecins du Centre Hospitalier de Vichy.

I N T R O D U C T I O N

Les tumeurs hypothalamo-hypophysaires de l'enfant sont connues depuis fort longtemps. Elles représentent environ 25 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales rencontrées à cet âge. Leur maximum de fréquence se situe entre 6 et 15 ans. Elles sont exceptionnelles dans les premiers mois de la vie.

Les tumeurs diencéphalo-hypophysaires associent habituellement, après un certain délai d'évolution, un syndrome d'hypertension intracrânienne, un syndrome d'envahissement chiasmatique, et surtout, un syndrome endocrinien. Nous savons, en effet, que le système hypothalamo-hypophysaire règle le fonctionnement des autres glandes endocrines de l'organisme. Nous allons, d'ailleurs, en faire un bref rappel anatomo-physiologique.

Les signes endocriniens dans de nombreux cas, vont donc être au premier plan, précédant de beaucoup les autres symptômes et rendant par là-même, le diagnostic difficile. Nous avons pu le constater à la lumière des douze observations dénombrées à la clinique Neurochirurgicale et à la clinique Médicale Infantile, ces dix dernières années, observations qui comprenaient 8 crânio-pharyngiomes, 3 tumeurs du troisième ventricule et 1 pinéalome ectopique.

Ces signes sont nombreux, variés. Le déficit peut être isolé ou associé. Ils sont également variables : dans le temps, car l'apparition d'un nouveau déficit peut venir masquer l'un d'eux existant, et avec le type de la tumeur également. Il s'agit, donc, de bien connaître les différents signes endocriniens que l'on peut rencontrer, afin d'être alerté au moindre doute et de pousser les investigations. C'est pourquoi, dans un premier temps, nous allons rappeler, de façon analytique, ces signes, pour ensuite, les exposer en fonction de la variété tumorale. Nous pourrons, à ce moment-là, voir comment confirmer le diagnostic, en s'aidant des examens biologiques,

de l'ophtalmologie (bien qu'au début de l'évolution, l'étude du fond de l'oeil et du champ visuel soit toujours négative), et de la neuroradiologie, qui est d'un intérêt majeur.

Ainsi, proposerons-nous une sorte de protocole d'examen, à mener devant toute suspicion de tumeur hypothalamo-hypophysaire.

Mais, il ne suffit pas de poser le diagnostic, il faut pouvoir en tirer les conclusions pratiques, en particulier, savoir quelle conduite thérapeutique adopter, de la radiothérapie ou de la chirurgie, et dans ce cas, définir une attitude pré, per ou post-opératoire, permettant d'intervenir dans les meilleures conditions.

Nous essayerons, enfin, de dégager le pronostic des tumeurs traitées : pronostic immédiat, mais également pronostic lointain, chapitre très mal connu, dont on trouve peu de traces dans la littérature et qui a présenté pour nos cas personnels, de nombreuses difficultés.

P L A N

Nous suivrons, donc, le plan suivant :

- OBSERVATIONS

- RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE

- ETUDE ANALYTIQUE DES SIGNES ENDOCRINIENS :

- Retard statural - gigantisme,
- Retard ou précocité sexuelle,
- Diabète insipide,
- Insuffisance surrénale,
- Insuffisance thyroïdienne,
- Insuffisance hypophysaire globale,
- Signes hypothalamiques,
- Cachexie diencéphalique.

- SIGNES ENDOCRINIENS EN FONCTION DE LA VARIETE TUMORALE :

- Classification des tumeurs hypophysaires de l'enfant,
- Crâniopharyngiome,
- Adénome chromophobe,
- Pinéalome,
- Tumeurs du 3ème ventricule,
- Gliomes de l'hypothalamus antérieur.

- DIAGNOSTIC :

■ Positif :

- Examens biologiques à envisager,
- Signes directs de tumeur :
 - Signes d'hypertension intracrânienne,
 - Electro-encéphalographie,
 - Examen ophtalmologique,
 - Neuroradiologie.

■ Différentiel :

- Difficultés rencontrées à propos de deux observations,
- Diagnostics différentiels à évoquer.

----- PROTOCOLE D'EXAMEN.

- CONCLUSIONS PRATIQUES :

- Traitement pré, per et post-opératoire.

- PRONOSTIC :

- Immédiat,
- Lointain.

- CONCLUSION

-:-

O B S E R V A T I O N S

=====

Sur ces dix dernières années, nous avons pu recueillir 12 observations de tumeurs hypothalamo-hypophysaires d'enfants admis, soit dans le Service de Pédiatrie, soit dans celui de Neurochirurgie, directement.

Parmi ces observations, nous dénombrons :

- 8 crâniopharyngiomes,
- 3 tumeurs du troisième ventricule,
- 1 pinéalome.

Nous allons résumer l'histoire de la maladie de ces enfants, tandis que les examens complémentaires seront colligés en tableaux. Une croix indiquera les signes positifs, un trait les signes normaux, le zéro sera utilisé lorsque les examens n'auront pas été pratiqués.

OBSERVATION N° 1 -

Noëlle V..., 16 ans, consulte en octobre 1963, pour aménorrhée secondaire apparue depuis 1961, la jeune fille étant réglée depuis 1960 et ayant des caractères sexuels secondaires normalement accusés. Vers la même époque, apparition de céphalées frontales surtout matinales, de vomissements d'abord très intermittents, puis ayant tendance à se rapprocher. Légère hypersomnie (dort 12 à 13 H par jour), petite polyurie constatée par les parents.

C'est en 1963 que l'enfant signale des troubles visuels qui motivent la consultation. Un bilan ophtalmologique, endocrinien et neuroradiologique est aussitôt entrepris. Une selle turcique, évasée, élargie, la présence de calcifications au-dessus des clinoides postérieures, un soulèvement de la partie antérieure du 3ème ventricule à la ventriculographie nous fait conclure à l'existence d'un crâniopharyngiome rétrochiasmatique.

Après 1^{re} intervention, on note un diabète insipide à 2 1/2 litres par jour, compensé par 4 unités de post-hypophyse. Cécité gauche post-opératoire. En janvier 1964, cécité complète avec atrophie optique bilatérale. L'insuffisance surrénale existante est compensée par 15 mg d'hydrocortisone par jour.

En mai 1964, 1^{er} enfant fait une première récurrence, qui sera suivie de deux autres, en novembre 1964 et en février 1967.

Les dernières nouvelles, que nous ayons de cette enfant, datent d'octobre 1970 : elle est aménorrhéique et totalement aveugle. La mère ayant refusé de lui faire suivre des cours d'amblyope, elle se trouve dans un état dramatique, au point de vue social.

Elle prend 1 g d'hydrocortisone par jour et des extraits thyroïdiens, 5 cg $\times$ 2.

OBSERVATION N° 2 -

Danièle P..., 14 ans, consulte en octobre 1965, pour céphalées droites frontales et occipitales et une baisse d'acuité visuelle évoluant depuis 9 mois. En septembre 1965, des vomissements se surajoutent.

A l'examen, c'est une enfant inattentive, qui rit et pleure facilement. Elle mesure 1,30 mètres (pour 1,51 mètres normalement) (- 4 DS), pèse 28,500 kgs. Donc, elle présente un embonpoint notable, une hypotrophie staturale. Son visage a une apparence vieillote, avec une peau fine, ses cheveux sont fins.

Il n'y a aucun signe d'évolution pubertaire. Les examens complémentaires concluent à un crâniopharyngiome à évolution rétrochiasmatique : présence de calcifications au-dessus de la lame quadrilatère, dilatation ventriculaire moyenne, l'air ne passe pas dans le 3^{ème} ventricule. On se contente d'une ponction du kyste et de la mise en place d'une valve de Holter, étant donné l'importance et l'extension de la masse tumorale.

Elle présente une récurrence en avril 1966, pour laquelle on change la valve. En décembre 1966, elle est revue à la consultation. Elle va bien, mais est très irascible. Son caractère est infantile et elle refuse d'aller en classe.

En 1967, on note une petite aggravation de son état visuel, ainsi qu'un EEG perturbé. La valve se remplit lentement, mais se vide.

En octobre 1968, une nouvelle récédive se produit, la valve ne fonctionne pas, des céphalées et vomissements apparaissent.

Il n'y a aucun développement staturo-pondéral, depuis le début du crânio-pharyngiome.

On intervient le 12 octobre 1968 et les suites opératoires sont simples. Malheureusement, elle ne revient plus à la consultation et l'on apprend qu'elle est décédée dans le courant de 1970.

OBSERVATION N° 3 -

Le jeune Christian B..., 16 ans, présente des céphalées erratiques depuis l'âge de 8 ans. Il est issu d'une naissance gemellaire et son jumeau est parfaitement bien portant.

En 1965, il se plaint, en plus, d'une baisse de la vision à droite. Un examen ophtalmologique pratiqué à ce moment-là ne donne rien. La vision se serait, d'ailleurs, améliorée jusqu'en mars-avril 1966, époque à laquelle on note une recrudescence des céphalées, temporales droites, associées à une nouvelle baisse de la vision de l'oeil droit.

A l'examen, on constate un nanisme harmonieux avec infantilisme. Il mesure 1,30 mètres, alors que son jumeau mesure 1,63 m (- 7 DS) et le poids est de 30 kgs. Il a le teint pâle avec une peau sèche légèrement ridée, donnant au visage un aspect à la fois infantile et vieillot. Les cheveux sont secs et fins. Il n'y a aucun signe d'évolution pubertaire, pas de développement des organes génitaux et aucune pilosité.

L'enfant est frileux, peu résistant à la fatigue. Son caractère est doux et gai.

L'examen ophtalmologique confirme une baisse de l'acuité visuelle à droite et les examens endocriniens et neuroradiologiques sont entrepris. La iodoventriculographie découvre une volumineuse tumeur supra sellaire soulevant le 3ème ventricule, qui est un crâniopharyngiome.

A l'intervention, l'exérèse complète est possible. Les suites opératoires sont simples, en dehors du diabète insipide, contrôlé par la post-hypophyse.

Nous n'avons jamais revu cet enfant ; nous avons écrit au médecin traitant, qui l'avait revu une seule fois, après l'intervention, au moins 3 ans après. Il se souvient d'un démarrage statural notable. C'est le seul renseignement qu'il ait pu nous communiquer.

OBSERVATION N° 4 -

L'enfant Didier R..., 7 ans, présente brutalement, dans la nuit du 1^{er} au 2 mai 1969, des vomissements et une crise Bravais-Jacksonienne de la main droite. Depuis cette date, il perd le contrôle sphinctérien, notamment anal.

On apprend d'autre part, que depuis une date assez ancienne, mais que la famille ne peut préciser, il existait une soif assez anormale.

A l'examen clinique, il n'y a aucun signe neurologique. Il a une petite taille, 1,12 m (- 1 DS), petite obésité : 20,500 kgs.

Les examens neuroradiologiques vont révéler une selle turcique, élargie, la présence d'une calcification intra sellaire, une encéphalographie positive avec projection de la tumeur en arrière du chiasma. On conclut à une tumeur hypophysaire, qui est un crâniopharyngiome intra et supra sellaire.

Dans les suites de l'intervention apparaissent un diabète insipide et un mutisme akinétique avec hémiplégie gauche. L'enfant est transféré à l'Hôpital d'Aurillac où il reste jusqu'au 3 octobre 1969. Il n'y a aucune récupération fonctionnelle. Une sonde gastrique a été nécessaire pour son alimentation orale pendant longtemps, mais des mouvements de mastication et de déglutition ont pu être récupérés, ce qui a permis de le laisser sortir.

Le diabète insipide avait complètement disparu. Son poids était de 22,500 kgs le 30 octobre. Ses activités sociales, bien entendu étaient nulles.

Comme traitement, il avait : - Gardénal 5 cg,
- Hydrocortisone 2,5 mg,
- Majeptil 1 mg x 2,

et du sirop de Nembutal à la demande.

Ayant écrit aux parents, nous avons reçu une lettre le 12 août 1971 : il est grabataire, ne reçoit qu'une alimentation liquide. Son hémiplégie gauche persiste, bien sûr. Un masseur vient deux fois par semaine.

Il pèse 25 kgs et mesure 1,15 m (- 2 DS); il a toujours, comme traitement : Majeptil, gardénal et quelquefois Zarontin sirop, pour éviter les convulsions.

OBSERVATION N° 5 -

L'enfant Bernard P..., 10 ans, est hospitalisé pour nanisme hypophysaire et diabète insipide. C'est à l'âge de deux ans qu'apparaît une polyurie-polydipsie traitée par de la poudre d'hypophyse, qui améliore le syndrome. La diurèse qui était de deux ou trois litres redevient normale. Le développement par la suite est à peu près normal, mis à part un retard de croissance.

Il mesure, à son entrée, 1,11 m (au lieu de 1,32 m) (- 4 DS), pèse 20,400 kgs. Il urine en moyenne 4 litres par jour. Il a un faciès arrondi, mais ni hébété, ni indifférent. Les téguments sont légèrement infiltrés, la peau est fine et très pâle.

L'âge osseux est de 3 ans et demi et les examens complémentaires (EEG-FO-neuroradiologie), sont réalisés. La neuroradiologie révèle une selle élargie, des clinoides antérieures effacées, postérieures minces, présence de calcifications. A l'encéphalographie, gros nodule tumoral émergeant vers le haut de la selle.

On aboutit au diagnostic d'un crâniopharyngiome. Après l'intervention, le diabète insipide réapparaît, contrôlé par la post-hypophyse.

Cet enfant n'est jamais revenu à la consultation, mais nous avons pu avoir de ses nouvelles en écrivant au médecin traitant: à la date du 12 novembre 1970, il mesure 1,25 m (- 6 DS) et pèse 28 kgs. Son diabète insipide persiste en dehors des prises d'hypophyse.

Il n'y a aucun signe de puberté. Il n'existe pas de signes oculaires. Son quotient intellectuel est de 13 ans environ et il est en classe de 4ème avec difficultés, cependant. Ce cas connaît, pour l'instant, un pronostic relativement favorable.

OBSERVATION N° 6 -

L'enfant Guy J..., 11 ans, est hospitalisé en novembre 1958, pour céphalées matinales datant de plusieurs mois, siégeant dans la région frontale médiane, et pour comportement aphasique.

C'est en août 1957 qu'il présente une chute avec perte de connaissance, sans perte d'urine, de phase tonique ou clonique. A l'examen à cette époque, il mesure 1,21 m (- 3 DS) et pèse 27 kgs. Il a une infiltration graisseuse de l'épigastre, des cuisses, des épaules, la verge est enfouie, les testicules sont en place.

En novembre 1957, céphalées matinales, suivies de syncope avec chute. L'EEG, à l'époque, montre des ondes lentes transmises, bilatérales avec prévalence gauche.

Lors de son hospitalisation en novembre 1958, il mesure 1,24 m (- 3 DS) (2,5 cm en 15 mois), pèse 27 kgs. Il présente de rares céphalées. Le travail scolaire est bon, mais l'enfant se plaint d'une baisse de vision. Il est légèrement obèse, avec des organes génitaux petits, enfouis dans la graisse.

Le bilan neuroradiologique va montrer une selle agrandie, des calcifications, une extension supra sellaie avec compression du plancher du 3ème ventricule.

Il s'agit d'un crâniopharyngiome supra sellaie.

Nous avons pu obtenir des nouvelles de cet enfant 5 ans et demi après : l'infantilo-nanisme persiste. Il mesure à 17 ans 1,45 m (- 4 DS). La verge est petite, plus ou moins enfouie, les testicules sont en place mais minuscules. Les seins sont développés avec surcharge graisseuse mammaire et sus-pubienne. Il n'existe pas de pilosité pubienne et axillaire. La peau est fine, sèche, rugueuse, les cheveux sont fins. Le malade est frileux. La vision à droite est à 1/10ème. Il existe une légère insuffisance surrénale.

Nous retrouvons le malade à 19 ans, en 1966. Il mesure 1,49 m (- 5 DS), pèse 42,400 kgs, présentant toujours une obésité, un infantilo-nanisme et une vision défectueuse. L'état est stable.

Il a comme traitement : - Hydrocortisone "10" : 1 comprimé,
- Extrait thyroïdien : 10 cg,
- Novocortex : 15 gouttes × 2.

Nous avons appris depuis, que cet enfant est décédé.

OBSERVATION N° 7 -

L'enfant Bernard D..., 7 ans et demi, est hospitalisé en janvier 1963, pour céphalées frontales intenses, vomissements fréquents, diplopie, baisse d'acuité visuelle et polydipsie.

A l'examen, l'enfant est petit pour son âge, adipeux, la peau infiltrée, le cheveu fin. A plusieurs reprises, il présente des alternatives fréquentes de rougeur et de pâleur du visage. On note quelques secousses nystagmiformes dans le regard latéral des deux côtés.

Après examens complémentaires, le diagnostic de crâniopharyngiome rétrochiasmatique est porté. En effet, les radios simples ont montré la présence de calcifications, tandis qu'on décelait une masse au niveau du 3ème ventricule, à la ventriculographie. L'intervention a eu lieu le 4 février 1963. En mars, il y a une récurrence de l'hypertension intracrânienne, qui nécessite une évacuation. Il y a peu d'espoir et l'enfant décède le 10 avril 1963.

OBSERVATION N° 8 -

Le jeune Jean Luc C..., 6 ans et demi, est hospitalisé pour une hypertension intracrânienne d'évolution progressive et sévère. Cet enfant a présenté des vomissements depuis la plus tendre enfance, des vomissements fréquents considérés et traités comme acétonémiques. Les céphalées sont également anciennes, survenant par crises, accompagnant, et en général calmant, les vomissements. Le début réel de l'affection est donc difficile à apprécier. Mais, il semble que ce soit début 1965 que les signes se sont accentués. Il s'ajoute, en plus, des épisodes diplopiques à répétition et des troubles de l'équilibre. Il existe, en effet, un gros syndrome cérébelleux statique. Après réalisation de tout le bilan habituel, le diagnostic de tumeur de la fosse postérieure est porté : les calcifications supra-sellaires retrouvées sur les radios simples et qui paraissent attachées au tuberculum sellae, faisaient évoquer un crâniopharyngiome. A la pneumo-iodoventriculographie, il existait une dilatation modérée, le transit du lipidiol était retardé vers le 4ème ventricule, l'aqueduc et le 4ème ventricule étaient refoulés.

L'intervention a confirmé le crâniopharyngiome à développement postérieur. L'exérèse a été incomplète.

Nous n'avons eu aucune nouvelle de cet enfant.

Les OBSERVATIONS N° 9 et 10 sont rédigées dans le détail au chapitre "DIAGNOSTIC".

OBSERVATION N° 11 -

Chez l'enfant Bernard V..., 14 ans, hospitalisé en 1957, sont apparus, depuis un an :

- Des céphalées occipitales, surtout le matin, durant jusqu'à 10 jours de suite, avec intervalles de une à plusieurs semaines.
- Quelques vomissements au début de l'évolution, et qui ne se sont pas reproduits ensuite.
- Une hypersomnie, réalisant, par moments, une véritable narcolepsie.
- Un petit diabète insipide : il boit en moyenne 2,800 litres par jour, et urine en moyenne 2,200 litres.
- Enfin, des troubles oculaires : au début, Bernard se plaint d'une baisse de l'acuité visuelle et présente un strabisme interne de l'oeil droit. Puis se constitue un syndrome de Parinaud typique.

Il existe même un léger syndrome cérébelleux : petits tremblements, petite adiadococinésie.

Les examens neuroradiologiques montrent une absence de remplissage du 3ème ventricule, surtout dans la région postérieure. On porte donc le diagnostic pré-opératoire de tumeur de la partie postérieure du 3ème ventricule, ou de la région pinéale.

L'intervention, le 15/1/57 découvre et permet d'enlever un pinéalomé.

Il est réadmis le 1er mars pour radiothérapie. Son état général est altéré, il a maigri. La vision s'est, elle aussi, aggravée, surtout la vision centrale.

Il n'y a aucune amélioration après le traitement radiothérapique. On note même des troubles de la démarche et une somnolence importante. Revu le 13/6/1957 : il mesure 1,50 m (- 1 DS), pèse 38 kgs ; l'état est stationnaire.

Là encore, nous l'avons rien su de cet enfant depuis cette date.

OBSERVATION N° 12 -

Chez l'enfant Michel N..., 15 ans, on découvre en 1966, une grosse baisse d'acuité visuelle de l'oeil gauche, qui est alors à 1/10ème, l'oeil droit étant à 10/10ème. Il n'y a pas eu d'exploration à ce moment-là.

Dans les premiers jours d'octobre 1969, apparition d'une baisse très rapide de la vision de l'oeil droit. Il n'y a pas de céphalées, ni de vomissements, mais quelques vertiges récents en position debout.

Examen clinique le 8/11/1971 : enfant chétif, 1,58 m - 40,300 kgs (- 2 DS kgs), pratiquement pas de pilosité pubienne ni axillaire. Les caractères sexuels sont peu développés, mais les testicules sont en place, normaux. La voix n'a pas encore effectué sa mue.

Les examens complémentaires sont pratiqués (bilan endocrinien - EEG - ophtalmologie - neuroradiologie (radios simples, tomographie du sphénoïde, artériographie vertébrale - ventriculo et iodoventriculographie)). La neuroradiologie révèle une volumineuse tumeur ayant détruit le sphénoïde et comblant presque entièrement le 3ème ventricule (astrocytome de la région du 3ème ventricule).

Il est revu le 10 août 1970 : Michel est bien sur le plan général. Il a grandi de 1 cm et a grossi de 4 kgs. Sur le plan visuel, la situation est sans changement : cécité complète à gauche - vision 1/10e à droite.

Il n'y a aucune évolution pubertaire, malgré l'apparition de quelques poils pubiens. Il existe une hypertension intracrânienne indiscutable, dont témoigne le volet soulevé.

Ophtalmologie : atrophie optique à bords nets du côté gauche, à bords flous du côté droit. La vision pourrait être améliorée par une dérivation ventriculo-atriale, que l'on propose.

C'est le 7/9/1970 que Michel revient, grabataire, avec des accès de somnolence entrecoupés de phases d'excitation verbale avec jovialité, indifférence.

La ventriculographie confirme la récurrence, la partie antérieure du ventricule gauche paraît, en effet, complètement obstruée par la tumeur. L'air injecté du côté malade passe bien dans le ventricule droit, ce qui permet toujours d'envisager un drainage de l'hypertension intra-crânienne. On met en place une valve de Holter. Malheureusement, la valve n'a jamais fonctionné, bien qu'elle ait été montée correctement.

En accord avec la famille, il est décidé de s'en tenir là. Ayant écrit aux parents, ils nous ont répondu que l'enfant était décédé le 22 avril 1971, après un long calvaire, aveugle, grabataire, n'ayant jamais eu la force de manger seul.

N O M S	AGE	Infantilo- nanisme	Polyurie Polydipsie	HTIC (Céphalées- vomissements	Troubles de l'appétit	Psychiatrie Troubles du comportement
1 Noëlle V...	16 ans	-	+	+	-	+
2 Danièle P...	14 ans	+	-	+	+	+
3 Christian B...	16 ans	+	-	+	+	+
4 Didier R...	7 ans	+ Retard statural	+	-	+	-
5 Bernard P...	10 ans	+ Retard statural	+	-	+	-
6 Guy G...	11 ans ----- 17-19 ans	+ Retard statural +	-	+	+	+
7 Bernard D...	7 ans 1/2	+ Retard statural	+	+	+	-
8 Jean-Luc C...	6 ans 1/2	-	-	+	-	-
11 Bernard V...	14 ans	-	+	+	-	+
12 Michel N...	15 ans	+	-	-	-	-

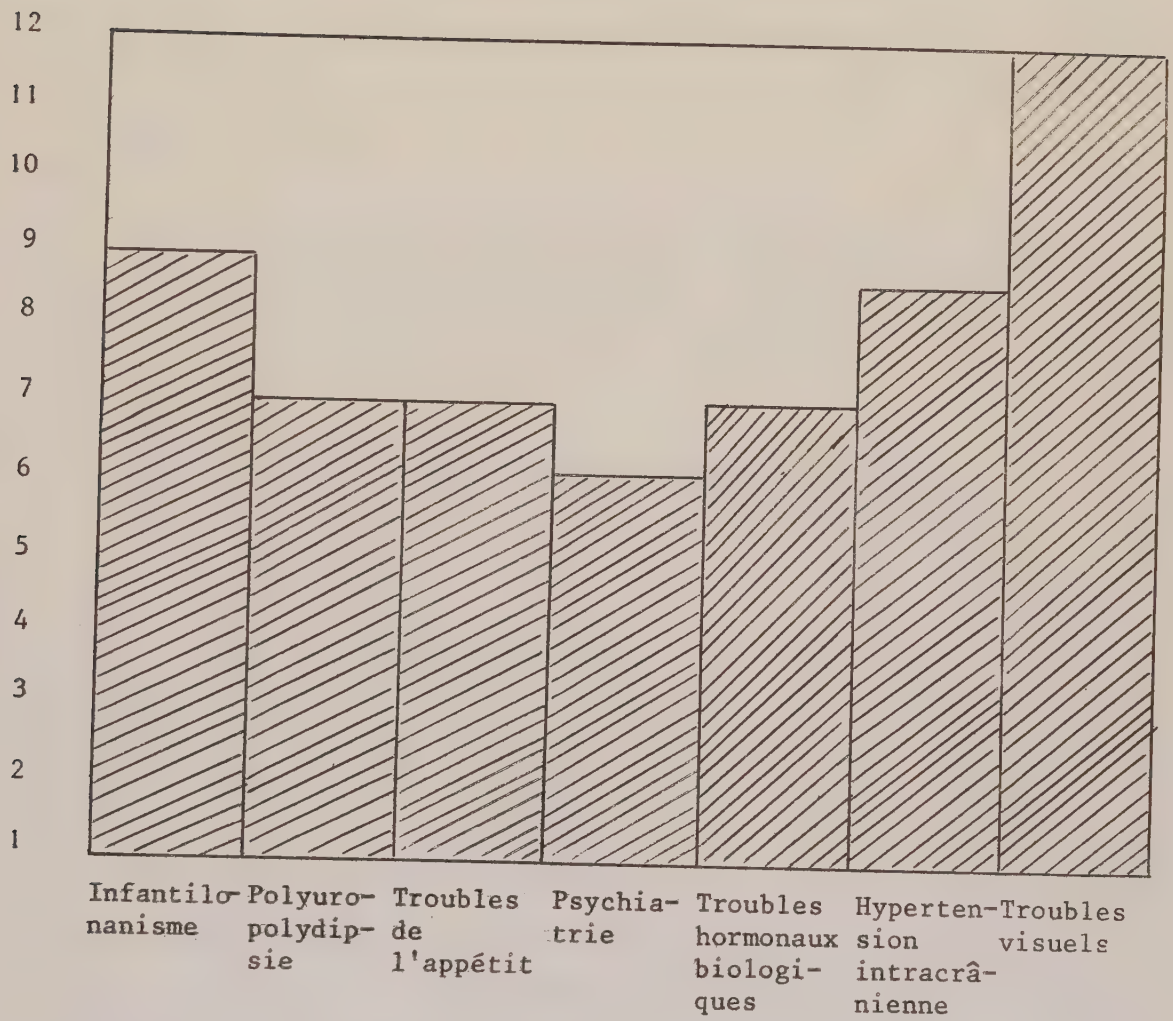
NOMS	AGE	TROUBLES HORMONAUX	TROUBLES VISUELS
Noëlle V...	16 ans	17 OH = 0mg 96/24 h 17 céto = 4 mg 80/24 h Test de Thorn : chute de 42 % des éosinophiles	<u>VOD</u> : décoloration temporale de la papille Acuité 7/10e Rétrécissement nasal du CV <u>VOG</u> : atrophie optique Acuité inférieure à 1/20e
Danièle P	14 ans	17 céto = 3 mg 5/24 h 17 OH = 7 mg 15/24 h	Acuité inférieure à 1/10e des 2 côtés Scotome central bilatéral. Petite décoloration papillaire temporale bilatérale
Christian B.	16 ans	Gonadostimulines ~ 5 U.S 17 céto = 0,86 mg/24 h 17 OH = 0,36 mg/24 h Test de Thorn : chute de 50 % des éosinophiles Cholestérol = 2,70 g/l Phosphore = 35 mg	<u>VOD</u> : < 1/20e <u>VOG</u> : 7/10e <u>FO</u> : à D, atrophie optique à G, discrète pâleur du segment temporal <u>CV</u> : à D, impossible, à G amputation presque complète
Didier R...	7 ans	Gonadostimulines < 3 U.S. 17 céto = 0mg 75/24 h Après Métopirone I = 0,63 mg/24 h II = 1 mg 40/24 h 17 OH = 0mg 40/24 h Après métopirone I = 0,87 mg/24 h II = 3 mg 30/24 h Thyroïde normale	<u>FO</u> : Secteur temporal gauche un peu décoloré
Bernard P		17 céto = 14 mg 2/24 h 17 OH = 2 mg 30/24 h Cholestérol = 2,14 g/l - Phosphore = 37 mg Aplatissement courbe hyperglycémie provoquée	<u>VOD</u> : 9/10e Vision binoculaire 10/10e <u>FO</u> : Segment temporal un peu décoloré <u>CV</u> : Rétrécissement concentrique du secteur nasal de l'OD

Guy J...	11 ans	Métabolisme de base : 6,8 % - Ch : 2,12 g Après 1 mg de Thyroxine en 48 h chute à 1,70 g - 17 céto : 11, 60 mg/24 h FSH < 10 VS	FO : Oedème papillaire bilatéral CV : Rétrécissement du champ visuel gauche. Hémianopsie latérale homonyme droite. Acuité : 5/10e bilatérale VOD : 1/10e - VOG : 10/10e Atrophie optique
	17-19 ans	17 céto : 5,56 ACTH → 7,48 17 OH : 0,87 ACTH → 1,45 FSH : < 5,76 Densité urinaire entre 1000 et 1015	
Bernard D...	7 ans 1/2	17 céto - 17 OH : normaux	VOG : 1/10e VOD : 4/10e Paresse du VI gauche CV : Amputation bilatérale du quadrant supérieur D FO : Oedème bilatéral
Jean-Luc C...	6 ans 1/2	0	Nystagmus Gros oedème papillaire bilatéral étendu Paralysie du VIe gauche
Bernard V...	14 ans	0	FO : Normal Syndrome Parinaud classique
Michel N...	15 ans	Gonadostimulines normales 17 céto : 5,80/24 h 17 OH : 5,40 mg/24 h	VOD : 1/20e VOG : Cécité CVD : Perte du champ temporal avec atteinte maculaire et rétrécissement du champ nasal restant FO : Atrophie optique G. Oedème papillaire D avec début d'atrophie temporale

NOMS	AGE	Signes neuroradiologiques et artériographiques	Electroencéphalogramme	Diagnostic
Noëlle V...	16 ans	<u>Radios simples</u> : Selle turcique élargie et évaluée. Calcifications au-dessus des clinoides postérieures <u>Ventriculographie</u> : soulèvement de la partie antérieure du IIIe ventricule <u>Artériographie</u> : négative	Altération diffuse	Crâniopharyngiome rétro-chiasmatique
Danièle P...	14 ans	<u>Radios simples</u> : calcifications au-dessus de la lame quadrilatère <u>Pneumographie</u> : dilatation ventriculaire moyenne. L'air ne passe pas dans le IIIe ventricule	Activité de type irritatif, à projection temporale droite	Crâniopharyngiome rétro-chiasmatique
Christian B...	16 ans	<u>Radios simples</u> : selle agrandie, ballonnée. Usure et écartement des apophyses clinoides antérieures <u>Iodoventriculographie</u> : volumineuse tumeur supra sellaire soulevant le IIIe ventricule	Peu volté, asymétrique au détriment de l'Hémisphère G	C.P. pré-chiasmatique
Didier R...	7 ans	<u>Radios simples</u> : selle élargie - Présence d'une calcification intra sellaire <u>Encéphalographie</u> : projection de la tumeur en arrière du chiasma <u>Artériographie</u> : pas d'injection des cérébrales antérieures - Syphon carotidien un peu redressé	Asymétrie gauche quelques accidents type irritatif	C.P. intra et supra sellaire
Bernard P...	10 ans	<u>Radios simples</u> : selle élargie - Clinoides antérieures effacées, postérieures minces - Calcification intra-sellaire sous-diaphragmatique - 2e calcification au-dessus des clinoides antérieures <u>Encéphalographie</u> : gros nodule tumoral émergeant vers le haut de la selle	Paroxysmes lents - Projection temporale droite	C P

Guy J...	11 ans 17-19 ans	Radios simples : selle agrandie, empreintes digitiformes. Calcification intra et supra sellaire <u>Ventriculographie et artériographie : extension supra sellaire. Compression plancher IIIe ventricule</u>	Signes souffrance basale	CP
Bernard D...	7 ans 1/2	Radios simples : calcification supra sellaire <u>Ventriculographie : masse dans le IIe ventricule</u>	Rythme lent Asymétrie gauche	CP rétro chiasmatique
Jean-Luc...	6 ans 1/2	Radios simples : calcification supra sellaire <u>Pneumo-iodoventriculographie : dilatation modérée. Transit lipiodol retardé vers le 4e ventricule.</u> Refoulement aqueduc et IVe ventricule	Normal	CP à développement de la fosse postérieure
Bernard V	14 ans	<u>Encéphalographie gazeuse : IIIe ventricule non rempli (Voie lombaire)</u> <u>Ventriculographie : partie postérieure du IIIe ventricule mal visible</u>	Anomalies bilatérales, temporales, d'aspect transmis à majoration D	Pinéalome
Michel N...	15 ans	Radios simples : quelques empreintes digitiformes. Selle turcique invisible détruite. <u>Tomographies confirment artériographie positive.</u> <u>Ventriculographie et iodoventriculographie : Tumeur comblant presque entièrement le IIIe ventricule.</u>	Asymétrie gauche	Tumeur astrocytaire du IIIe ventricule

HISTOGRAMME DES SIGNES ENDOCRINIENS
ET TUMORAUX DE NOS 12 CAS



RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

=====

La notion de complexe hypothalamo-hypophysaire a été isolée par ROUSSY et MOSINGER en 1942, au sein des relations entre le diencéphale et le système endocrinien.

Nous résumerons l'anatomie et la physiologie de l'hypothalamus, de la tige hypophysaire et de l'hypophyse, sachant bien que cette dissociation d'un système aux étroites relations morphologiques et fonctionnelles est toute artificielle.

I - Etude anatomique du système hypothalamo-hypophysaire

A/ L'hypothalamus :

Malgré son faible poids (4 g), c'est un carrefour complexe de voies neurologiques multiples. Il dérive de la lame ventrale de la vésicule diencéphalique primitive. Son organisation nucléaire est très précoce, alors même que le plissement de l'écorce cérébrale ne fait que débiter.

Se projetant dans le losange opto-pédonculaire sous la base du cerveau, l'hypothalamus compose le plancher et la portion basse des flancs du 3ème ventricule ; le sillon de Monro sépare la cavité ventriculaire en un étage supérieur ou thalamique et un étage inférieur ou hypothalamique. Il est composé des secteurs suivants :

- 1°/ La région médiane, infundibulaire ou tubérienne - incluant le tubercule cendré, elle s'étend latéralement entre 3ème ventricule et pilier du trigone et comporte essentiellement les noyaux ventraux, dorso-médiaux et le noyau infundibulaire.

- 2°/ En avant de la précédente, la région antérieure comporte essentiellement le noyau supra chiasmatique et latéralement les noyaux supra optiques et para-ventriculaires.
- 3°/ La région postérieure avec les noyaux mamillaires et les noyaux hypothalamiques postérieurs, allongés latéralement au-dessus et en avant des corps mamillaires.
- 4°/ La région latérale entre pilier du trigone et capsule interne interne incluant entre autres les noyaux latéraux du tuber et l'aire hypothalamique latérale.

B/ L'hypophyse : située à la base du crâne, dans une loge ostéo-fibreuse inextensible, la selle turcique, l'hypophyse est appendue au plancher diencéphalique par la tige pituitaire qui la relie à la région du tubercule cendré. De dimensions réduites (12 × 8 mm), elle pèse environ 5 gr. Elle comprend 4 zones distinctes :

- 1°/ L'antéhypophyse ou lobe antérieur. Il est limité par une capsule conjonctive et comporte un parenchyme glandulaire à disposition trabéculaire abondamment vascularisé. La distinction classique entre cellules chromophobes, acidophiles et basophiles a été abandonnée à la lumière des travaux récents ; cette catégorie de cellules glandulaires à inclusions sont actuellement différenciées par leur correspondance fonctionnelle : ces diverses catégories présentent une spécificité sécrétoire et nous les détaillerons lors de l'étude histophysiologique. Quant aux cellules dites chromophobes, sans affinités tinctoriales (40 à 50 % des cellules antéhypophysaires), leur cytoplasme est dépourvu de granulations : elles pourraient correspondre à des cellules immatures ou, à l'opposé, à des cellules chromophiles ayant excrété leurs granulations. Des kystes mucipares peuvent être rencontrés.
- 2°/ Le lobe intermédiaire : c'est une zone restreinte et mal limitée entre le lobe antérieur et le lobe nerveux. Il comporte des kystes colloïdes, des cellules indifférenciées et des cellules à inclusions donnant une réaction fortement positive au PAS.
- 3°/ Le lobe postérieur ou neurohypophyse : il associe schématiquement vaisseaux capillaires, cellules névrogliques et fibres nerveuses.

4°/ La tige hypophysaire : c'est un élément court et de faible diamètre qui relie le plancher diencéphalique et l'hypophyse intrasellaire et constitue la base des relations fonctionnelles hypothalamo-hypophysaires. Elles comportent :

- a. - Une région rattachée à l'adénohypophyse, le lobe infundibulo-tubéral, qui présente des cellules d'aspect chromophile et des cellules dites pseudo-basophiles, mais possède avant tout, une importante vascularisation qui lui fait jouer un grand rôle dans le système des relations vasculaires hypothalamo-antéhypophysaires.
- b. - Deux régions rattachées à la neurohypophyse :
 - L'éminence médiane, portion rétrochiasmatique du 3ème ventricule,
 - La tige infundibulaire, élément d'union entre éminence médiane et lobe postérieur de l'hypophyse.

C/ Le tractus nerveux hypothalamo-hypophysaire :

Il est formé de fibres issues des différents noyaux et régions de l'hypothalamus. Deux faisceaux sont actuellement bien individualisés : le tractus supra-optico-hypophysaire et le tractus tubéro-hypophysaire. Ils constituent un exemple de liaisons neuro-vasculaires ; cette liaison est particulièrement nette entre la vascularisation de la neuro-hypophyse et la terminaison des fibres nerveuses constituant le tractus supra-optico-hypophysaire. Ceci nous conduit à envisager le problème de la neuro-sécrétion. La notion de neuro-sécrétion a fait suite à la découverte par SCHARRER, chez le poisson, de cellules du système nerveux central possédant en plus les caractères histologiques de la sécrétion hormonale. Ces cellules sont classées en deux catégories suivant leur affinité tinctoriale à la coloration de gomori : gomori positive et gomori négative. Le problème d'un écoulement axoplasmique de la substance neurosécrétée ou d'une synthèse progressive le long de l'axone n'est pas encore résolu ; de toutes façons, l'expression du neuro-sécréta a lieu au niveau des structures axoniques terminales situées à la jonction neuro-vasculaire.

Mais, expérimentalement, en particulier par les greffes d'hypophyse localisées dans diverses régions hypothalamiques, qui paraissent dépourvues du matériel de neuro-sécrétion, on a pu mettre en évidence une

activité de type hormonal régulatrice des sécrétions hypophysaires. Les relations neuro-endocriniennes hypothalamo-hypophysaires ne sont donc pas complètement élucidées.

II - Etude physiologique du système hypothalamo-hypophysaire

A/ Les hormones hypothalamiques

L'hypothalamus est le siège de sécrétions hormonales qu'il est habituel de séparer en deux groupes : le groupe des hormones "post-hypophysaires" et celui des hormones dites "pré-hypophysiotropes", à destinée anté-hypophysaire.

1°/ - Les hormones post-hypophysaires : expérimentalement, la destruction élective des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires entraîne la régression du lobe postérieur de l'hypophyse et la disparition des hormones post-hypophysaires. Ils sont donc à l'origine des activités hormonales post-hypophysaires.

Deux types d'hormones sont retrouvés chez l'homme :

- L'ocytocine, active sur le muscle utérin ;
- L'arginine vasopressine, à activité anti-diurétique, dont la régulation de la sécrétion est l'osmolarité du secteur extra-cellulaire, par l'intermédiaire des osmo-récepteurs localisés dans les zones de distribution de la carotide interne proches des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires. Un mécanisme volumétrique est aussi en cause par l'intermédiaire des volo-récepteurs de l'oreillette gauche. La vasopressine a son point d'impact au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur du rein et semble augmenter la perméabilité à l'eau, en élargissant le diamètre des pores des membranes cellulaires. Le résultat en est une diminution du volume urinaire et une augmentation de sa concentration.

2°/ - Les hormones pré-hypophysiotropes ou releasing-factors : l'expérimentation portant sur l'hypophyse et l'hypothalamus a bien mis en évidence la présence de facteurs stimulants d'origine hypothalamique et la nécessaire intégrité du tractus hypothalamo-hypophysaire. Des recherches biochimiques ont isolé les substances hypothalamiques agissant sur l'anté-

hypophyse : ce sont les facteurs pré-hypophysiotropes ou releasing-factors (RF), ou pour ceux ayant une action inhibitrice, les inhibiting-factors (IF).

- a/ - Contrôle de la fonction corticotrope (CRF) : GUILLEMIN en 1955, a montré que des extraits hypothalamiques étaient capables de produire une décharge d'ACTH dans une culture organo-typique d'hypophyse. Ce facteur hypothalamique est actuellement désigné sous le nom de corticotropin-releasing-factor (CRF).
- b/ - Contrôle de la fonction thyroïdienne : sa mise en évidence est due à HARRIS et JACOBSON : les lésions stéréotaxiques de la région antérieure de l'émience médiane entraîne une diminution de la sécrétion thyroïdienne, alors que la stimulation électrique de la même région provoque une décharge de TSH et une activation thyroïdienne. Le TRF (Thyrotropin-releasing-factor) fut isolé par SHIBASAWA.
- c/ - Contrôle des fonctions gonadotropes :
 - . Mac CANN et ses collaborateurs ont démontré chez l'animal, que l'injection d'extraits bruts d'hypothalamus de rats était capable d'augmenter le taux de LH circulant et que cette action disparaissait chez les animaux hypophysectomisés. Le LRF a été isolé en 1966.
 - . Le contrôle de l'activité de FSH semble plus complexe. La destruction de la région pré-optique de l'hypothalamus antérieur augmente la libération de FSH chez la rate impubère ; les destructions localisées de l'hypothalamus postérieur produisent une involution des cellules à FSH anté-hypophysaires et une atrophie spectaculaire des follicules ovariens. Ces expériences conduisent à penser qu'il existe un centre inhibiteur dans l'hypothalamus antérieur et un centre stimulateur dans l'hypothalamus postérieur. GARASHI a isolé le facteur FRF.
 - . Les extraits hypothalamiques entraînent l'inhibition de la sécrétion de prolactine produite par des fragments d'hypophyse en culture. Il existe donc un centre inhibiteur élaborant un facteur inhibiteur, le PIF isolé par MEITES.

- d/ - Le contrôle de la fonction somatropo : in vitro, des extraits hypothalamiques entraînent une décharge de STH, par l'hypophyse. Le GRF agirait d'ailleurs, plus sur la synthèse que sur la libération de STH.
- e/ - Le contrôle de la fonction mélanotrope : in vitro, des extraits d'hypothalamus de rat ont une action inhibitrice sur la libération de MSH, par les cellules hypophysaires, en culture.

L'existence de facteurs hypothalamiques de contrôle des différentes fonctions hypophysaires est ainsi bien démontrée actuellement.

Il existe un mécanisme de rétro-contrôle dans lequel le point d'impact des hormones périphériques se ferait essentiellement au niveau des structures hypothalamiques, véritable centre de perception et de commande de la sécrétion libératoire des stimulines anté-hypophysaires, par l'intermédiaire des RF. Il faut ajouter que l'hypothalamus joue un grand rôle dans :

- La régulation thermique (centre thermo-détecteur et centres thermo-effecteurs) ;
- La régulation de la faim, de la satiété, de la soif ;
- Le métabolisme glucidique et lipidique ;
- La régulation du sommeil ;
- Le comportement psycho-affectif.

Nous verrons que ces fonctions, aussi, peuvent être altérées par le processus tumoral et peuvent égarer, un moment, le diagnostic.

B/ Les hormones anté-hypophysaires

La physiologie de la post-hypophyse a été envisagée avec les hormones neuro-hypophysaires.

Quant aux cellules anté-hypophysaires, nous avons vu leur subordination élective aux facteurs pré-hypophysiotropes. L'histochimie permet de différencier deux groupes de cellules, à partir de la réaction au PAS.

Les cellules PAS positives sont localisées à la région médio-ventrale : dans ce groupe se rangent les cellules thyroïdiques et les cellules gonadotropes à LH et à FSH.

Les cellules PAS négatives sont formées des cellules corticotropes, somatotropes et des cellules à prolactine. Nous envisagerons en dernier lieu, le lieu de sécrétion et la physiologie de la MSH.

1°/ - Les cellules thyroïdotropes :

La thyroïdectomie ou l'emploi de substances anti-thyroïdiennes entraîne l'hyperplasie de ces cellules.

Elles sécrètent l'hormone thyroïdrotrope ou TSH, qui stimule en premier lieu, la sécrétion des hormones thyroïdiennes, puis la captation de l'iode minéral.

Elle présente aussi une activité des acides gras au niveau du tissu adipeux.

2°/ - Les cellules gonadotropes :

a/ Les cellules à fonction FSH : la castration chez l'animal mâle et femelle entraîne une hypertrophie, puis une dégénérescence vacuolaire de ces cellules. L'hormone folliculo-stimulante ou FSH stimule la croissance et la maturation des follicules De Graaf, préparant l'ovaire à l'action de LH. Chez l'homme, elle stimule la spermatogenèse.

b/ Les cellules à fonction LH ou ICSH : chez la femme, ces cellules sont particulièrement nettes au cours de la première partie de la grossesse. Elles sécrètent l'hormone lutéinisante LH ou stimulent les cellules interstitielles du testicule (ICSH). Chez la femme, à côté d'un taux de base, il existe un pic de sécrétion précédant l'ovulation. En même temps que la FSH, elle achève la maturation du follicule De Graaf et préside à la sécrétion thécale d'oestrogènes, elle entraîne l'ovulation et la formation du corps jaune, et stimule la sécrétion de progestérone.

Chez l'homme, elle stimule le développement des cellules de Leydig, la sécrétion de testostérone, et, par son intermédiaire, joue un rôle indirect sur la maturation spermatique.

c/ Les cellules à prolactine : elles ne sont bien représentées qu'en fin de grossesse et au cours de la lactation. Chez l'animal femelle préparé par les oestrogènes et la progestérone, l'action de la

prolactine est mammotrope et lactogène ; son éventuelle action lutéotrope est fortement mise en doute, actuellement, chez la femme. Son activité physiologique, chez l'homme, est inconnue.

3°/ - Les cellules à fonction corticotrope :

La surrénalectomie bilatérale, l'action de la métopirone, de la réserpine, entraînent leur hyperplasie. L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) a un rôle sur la synthèse des glucocorticoïdes (lères étapes). De plus, elles possèdent une activité mélano-stimulante et une action lipolytique, par activation d'une lipase tissulaire.

4°/ - Les cellules à fonction somatotrope :

Elles sécrètent l'hormone somatotrope ou STH, qui joue un rôle métabolique important à l'échelon cellulaire :

- Sur l'anabolisme protéique par incorporation cellulaire des acides aminés (en synergie avec l'insuline) ;
- Sur le métabolisme des acides gras à partir du tissu adipeux avec augmentation de la lipolyse (élévation du taux sérique des NEFA) ;
- Sur le métabolisme glucidique : action de type hyperglycémiant (anti-insuline) ;
- Bien entendu, la STH possède une action sur la croissance, qui porterait au niveau de l'ossification enchondrale et sur la croissance en longueur des os longs. Cet effet GH ne persiste que jusqu'à la période pré-pubertaire.

5°/ - Les cellules à fonction mélanotrope :

Elles sécrètent la MSH, qui est stimulante au niveau du cytoplasme des cellules épidermiques porteuses de mélanine. Elles possèdent en plus, une certaine activité corticotrope et une faible action lipolytique.

SIGNES ENDOCRINIENS =====

I - Etude analytique clinique

Si nous reprenons les données de la littérature, nous constatons que des néo-formations sont en cause dans 1/3 à la moitié des hypopituitarismes antérieurs de l'enfant dont la symptomatologie se résume le plus souvent à un infantilo-nanisme.

30 à 50 % des diabètes insipides sont d'origine tumorale.

Ces deux ordres de symptômes dominent en général, de beaucoup, les autres signes endocriniens.

A/ Le retard statural

Il s'agit, par définition, d'un nanisme harmonieux. Le retard de croissance peut être progressif dans certaines tumeurs, mais, le plus souvent, on assiste à une brusque cassure de la courbe des tailles, qui s'installe à une date variable et conduit, avec le temps, à un retard statural significatif, puis à un véritable nanisme. L'âge de survenue de cette cassure est malheureusement difficile à préciser, du fait du manque de renseignements sur les mensurations anciennes.

Ce retard passe d'ailleurs inaperçu de la famille. Il est rarement le motif de la consultation, à moins qu'il s'agisse d'un véritable nanisme (au-delà de deux déviations standard, 8 % de retard).

Par contre, il est très souvent retrouvé, dès la première consultation. Parmi nos douze observations, nous comptons 9 cas de retards staturaux (Observations n° 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10 et 12), mais deux seulement sont venus consulter à cette occasion (Observations n° 5 et 9). Dans l'observation n° 5, l'enfant mesurait 1,12 m au lieu de 1,32 m (taille de 6 ans, alors qu'il en avait 10, - 4 DS). Dans l'observation n° 9, l'enfant avait eu

une croissance lente, mais régulière, jusqu'à 10 ans, où elle mesurait 1,25 m, puis il y avait eu une brusque cassure de la courbe et à 13 ans et demi, elle mesurait 1,28 m.

La maturation osseuse est également retardée, à un degré variable. L'âge osseux est le plus souvent en rapport avec l'âge statural, ou intermédiaire entre l'âge statural et l'âge chronologique. Parfois, il est inférieur à l'âge statural. C'est le cas des observations n° 4, 5 et 9. Dans deux autres cas, il n'y avait qu'un léger retard.

Ce retard statural et osseux est rapporté à un déficit en hormone somatotrope (STH). Une analyse clinique systématique permet souvent, de constater des nuances évocatrices de déficit en STH :

- . Aspect poupin et immature du visage, contrastant avec une peau un peu atrophique et ridée. Le teint est pâle légèrement jaunâtre. Cela donne un aspect à la fois vieillot et enfantin ;
- . Il y a un faible développement du nez et du maxillaire inférieur avec rétrognatisme, un menton petit et triangulaire ; la pneumatization des sinus de la face est faible. Les extrémités sont relativement petites. Il existe une macroskélie relative par rapport aux sujets de taille comparable ;
- . La musculature est peu développée, par contre, il y a un développement excessif de la graisse sous-cutanée à topographie tronculaire, de consistance pseudo-cellulitique. On obtient un aspect potelé ;
- . Enfin, le caractère reste souvent infantile.

Ces nuances sont précieuses et rendent en clinique de réels services, mais elles ne sont pas décisives, s'il n'y a aucune particularité morphologique décelable, il ne faut pas pour autant rejeter l'hypothèse d'un déficit en STH.

La survenue d'accidents d'hypoglycémie peut faire évoquer le diagnostic, car elle n'est pas rare au cours d'un déficit isolé en STH.

Mais, la preuve formelle ne sera fournie que par le dosage de STH plasmatique, selon les méthodes que nous décrirons au chapitre "Diagnostic", et par la réponse thérapeutique à la STH humaine.

Les statistiques de la littérature retrouvent un retard statural dans 9 cas sur 24 chez LAMBETZ (53), 11 cas sur 23 chez Mme FINQUEL (25), 11 cas sur 14 chez BRASEL (10), 17 cas sur 33 chez JOB (91). TRYGSTAD trouve un retard statural hypophysaire-organique dans 30 % des cas (87).

B/ L'avance staturale

Parfois, cependant, il y aura au contraire un excès de production de STH, entraînant un gigantisme. L'excès de croissance en hauteur, qui affecte particulièrement les membres, contraste avec la gracilité du sujet, le défaut de développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires. L'hypermacroskélie peut s'associer à un genu valgum, à une inégalité de croissance des membres symétriques, à une scyphoscoliose. La puberté ne se faisant pas, l'allongement de la taille se poursuit jusqu'à 20, 25 ans et au-delà.

LAUNOIS et ROY décrivent le cas d'un malade atteint d'une tumeur hypophysaire qui a grandi encore de 17 cm entre 21 et 28 ans (19), sa taille dépassait 2 mètres.

Nous avons retrouvé un autre cas dans la littérature, décrit par GUILLEN et HERRERA (32). Il s'agissait d'un enfant de 16 ans, dont le poids et la taille étaient normaux à la naissance. Dès l'âge de 10 mois, il a grossi et grandi plus que la normale, et mesurait 1,75 m à 9 ans.

A 16 ans, il mesurait 2,12 m, pesait 124 kgs. Il est venu consulter pour des troubles visuels. En effet, l'examen physique était normal en tout point, mais il existait une hémianopsie bitemporale et une atrophie complète de la papille.

Les examens biologiques étaient normaux, si ce n'est un léger déficit thyroïdien.

A la radio, l'âge osseux correspondait à l'âge chronologique, ce qui signifiait que le sujet aurait pu encore grandir. La selle turcique était augmentée de volume, détruite à la partie postérieure. La pneumocisternographie montrait un déplacement de la citerne chiasmatique, avec une empreinte sur le 3ème ventricule.

Il s'agissait, à l'intervention, d'une grosse tumeur hypophysaire comprimant les voies optiques, adénome mixte chromophile et éosinophile avec prédominance chromophile.

Il a eu, en plus, de la radiothérapie (5 000 Rad - tumeur).

Cinq mois après, les examens biologiques montraient une insuffisance thyroïdienne et surrénale ; les autres explorations n'avaient pas varié. La taille était stationnaire.

La croissance de la tumeur avait donc été très lente, et a entraîné, seulement à la fin, des altérations visuelles par compression.

Quelquefois, la puberté se fait, suivie de la soudure des cartilages de conjugaison, le sujet cesse de grandir, mais les os s'accroissent en largeur et en épaisseur, en même temps que s'hypertrophient tous les tissus : un syndrome acromégalique complique le gigantisme.

Les cas d'avance staturale sont cependant extrêmement rares, le plus souvent, il s'agit d'un retard, auquel s'associe un infantilisme sexuel.

C/ Le retard pubertaire

Si l'on s'en tient au sens de cette expression, le retard pubertaire se définit comme un retard d'apparition des caractères sexuels secondaires par rapport à l'âge d'apparition normal. Mais, cet âge normal est difficile à préciser, les données varient quelque peu en fonction des conditions sociales et raciales. Si l'on s'en tient aux conditions européennes, on peut admettre les limites suivantes :

- Chez la fille : entre 10 et 15 ans, l'âge moyen des premières règles étant de 13 ans et demi.
- Chez le garçon : entre 11 et 16 ans, l'âge moyen d'acquisition de la spermatogenèse active étant de 15 ans.

On parle donc de retard pubertaire vrai à partir de 15 ans chez la fille, 16 ans chez le garçon. Mais il faut savoir s'inquiéter aussi devant les retards pubertaires moyens des filles de 12 ans et des garçons de 13 ans. Le diagnostic va se baser d'abord sur des données cliniques et paracliniques :

. L'interrogatoire, tout d'abord, doit être précis et détaillé, notamment sur les points suivants : notion de retard pubertaire ou de petite taille familiale, rythme exact de la croissance staturo-pondérale de l'enfant, antécédents pathologiques, niveau de maturation psychique et affective, comportement, scolarité.

. L'examen physique portera sur : l'examen des organes génitaux :

Chez le garçon, on appréciera :

- Le volume, la consistance et la sensibilité des testicules, en sachant que leur augmentation de volume constitue le premier signe clinique de la puberté ;
- L'aspect du scrotum, infantile, ou déjà plissé et légèrement infiltré ;
- Le développement de la verge en s'aidant de mensurations ;
- L'existence d'une pigmentation ou d'une pilosité naissante ;
- L'apparition d'une gynécosmatie, l'examen des seins devant être systématique ;
- On terminera cet examen par un toucher rectal à la recherche d'une prostate.

Chez la fille, on notera surtout :

- Les modifications éventuelles des seins : élargissement, pigmentation, bombement aréolaire, intumescence mammaire ;
- La vulve d'aspect infantile avec muqueuse carminée sans sécrétion, ou au contraire, déjà modifiée avec développement du clitoris et des petites lèvres, sécrétions vaginales ;
- L'existence d'une pilosité ;
- On recherchera, par un toucher rectal, l'existence d'un utérus.

Lorsque l'examen révèle une absence totale de signes pubertaires, il faut avoir la hantise de la tumeur hypophysaire et pousser les investigations para-cliniques dans ce sens :

- Prise des mensurations avec établissement d'une courbe de croissance ;
- L'étude de l'âge osseux : c'est un repère fidèle car le processus pubertaire ne se produit que lorsque l'ensemble de l'organisme a atteint un niveau de maturation suffisant ; on apprécie la maturation des os de la main (atlas de Greulich et Pyle par exemple) ou la maturation des points d'ossification et de la soudure des cartilages de conjugaison des différentes articulations ;

- La radio du crâne doit être systématique, de même qu'un examen ophtalmologique avec fond de l'oeil et champ visuel ;
- Enfin, examen biologique avec dosage des stimulines urinaires ou FSH, dosage des 17-cétostéroïdes urinaires totaux, frottis vaginal, épreuves de stimulation par gonadotrophines chorioniques.
- Chaque fois qu'un signe oriente vers une étiologie tumorale, il faut compléter par des tomographies, une pneumo-encéphalographie gazeuse, et savoir répéter les investigations, car une tumeur est parfois trop petite pour pouvoir être décelée au premier examen.

On pourra ainsi faire la preuve d'un impubérisme secondaire à un processus tumoral. Le plus souvent, l'impubérisme s'inscrit dans le cadre de l'infantilo-nanisme avec déficit hypophysaire global. C'est le cas pour 6 de nos observations (n° 2, 3, 6, 9, 10 et 12).

Madame FINQUEL le retrouve dans 14 cas sur 23 (25), LAMBETZ 6 fois sur 24 observations (53), ROUGERIE et FARDEAU 3 fois sur 15 cas (75).

Cependant, l'insuffisance gonadotrope peut être le symptôme dominant ou isolé d'une atteinte hypophysaire au début, en rapport avec un processus expansif. Dans ce cas, une pilosité ambosexuelle peut se développer, si la fonction corticotrope est intacte. La taille est variable selon le déficit de la fonction somatotrope, retardée, normale, ou excessive avec macroskélie.

D'autre part, lorsque la tumeur naît après l'apparition de la puberté, c'est souvent l'insuffisance gonadotrope qui débute le tableau. Ainsi, l'une de nos malades ayant effectué normalement sa puberté à 14 ans, est venue consulter pour une amenorrhée (n° 1).

Signalons qu'à l'inverse, la fonction gonadotrope peut être épargnée et permettre un développement pubertaire retardé. Toutefois, l'évolution y est souvent lente et incomplète.

Quant au syndrome adiposogénital de Babinski-Froëlich, associant un hypogonadisme hypophysaire, une obésité, un certain retard de croissance, et habituellement d'autres signes d'hypopituitarisme (diabète insipide en particulier), il est tout à fait exceptionnel. La plupart du temps, le diagnostic en est porté à tort devant une obésité pré-pubertaire commune, où les organes génitaux sont enfouis dans le tissu adipeux pelvien.

Le terme de Babinski-Froëlich implique des lésions anatomiques, hypothalamiques ou pituitaires. Si le syndrome est parfois provoqué par une tumeur de l'hypophyse, c'est que celle-ci comprime ou envahit le plancher du 3ème ventricule.

ROUGERIE (75) n'a retrouvé un syndrome de Babinski-Froëlich qu'une seule fois, à l'état pur, et, dans la littérature, il cite trois cas que WILKINS aurait observés en 20 ans, douze cas sur trente chez GRANT, 9 cas sur 29 chez MULLER et WÖHLFART, 13 cas sur 100 chez LOVE et MARSHALL, 14 cas sur 73 chez CAMPBELL et HUDSON, 3 cas sur 26 chez GERAUD et collaborateurs.

D/ La précocité sexuelle

Si le retard pubertaire domine les troubles sexuels rencontrés au cours des tumeurs hypothalamo-hypophysaires, certaines de ces tumeurs au contraire, peuvent déterminer une précocité sexuelle.

- Chez le garçon, elle se produit avant 10 ans. Elle est, cependant, deux fois moins fréquente que chez la fille. Il y a une augmentation du volume de la verge et une apparition de poils pubiens, puis de la pilosité axillaire, d'un duvet de la lèvre supérieure et de la pilosité des membres.

Le volume prostatique augmente, on note de la séborrhée, de l'acné. La voix mue, le développement musculaire est excessif. Des érections et des éjaculations pourront se produire.

Il est important de préciser l'état des testicules, car lorsque le développement de ceux-ci s'effectue parallèlement à celui des caractères sexuels, il s'agit d'une précocité pubertaire vraie, constitutionnelle, ou en rapport avec une cause intracrânienne. Au contraire, s'ils restent infantiles ou si l'un d'eux seulement augmente de volume, il s'agit probablement d'une fausse précocité faisant présumer l'existence d'une tumeur androgénique. La croissance staturale est augmentée, parfois plusieurs mois ou années avant l'apparition des caractères sexuels secondaires. L'accentuation de la maturation osseuse est au moins égale et le plus souvent supérieure à l'accélération de la croissance. L'âge osseux dépasse l'âge statural. On a un risque de soudure prématurée des épiphyses. Le développement intellectuel demeure en général normal pour l'âge, parfois il y a une avance du quotient verbal. Mais ces enfants posent des problèmes psychologiques, car ils présentent un excès de vigueur et l'appétit sexuel peut apparaître très tôt.

- Chez la fille, elle débute avant 9 ans. Elle est complète avec installation de cycles menstruels en principe ovulatoires, différant ainsi des pubertés incomplètes d'origine surtout ovarienne, exceptionnellement surrénalienne.

Comme dans le cas de retard pubertaire, devant toute puberté précoce, il ne faut pas se contenter du diagnostic facile de précocité essentielle, mais pousser les investigations radiologiques, ophtalmologiques et biologiques. Les tumeurs en cause se développent au niveau de l'hypothalamus postérieur, ou des régions voisines : partie postérieure du tuber cinereum et des tubercules mamillaires. Ce sont en général des gliomes et des astrocytomes. Il faut que l'hypophyse soit intacte, c'est pour cela que le crânio-pharyngiome dans sa position classique, lésant l'hypophyse, entraîne une absence de maturation sexuelle. Lorsqu'une telle tumeur s'accompagne de précocité sexuelle, c'est qu'elle pousse de façon inhabituelle vers les régions hypothalamiques postérieures, sans détruire l'adénohypophyse, et c'est très rare.

D'autres signes peuvent s'associer au développement sexuel prématuré : troubles du sommeil et de la thermo-régulation, dysphagie, polydipsie et diabète insipide. Lorsque les tumeurs s'étendent et infiltrent les régions avoisinantes, des syndromes neurologiques précis peuvent apparaître : une hydrocéphalie pourra se développer, si la tumeur envahit le 3ème ventricule, des signes visuels si elle atteint la région chiasmatique.

Quant aux tumeurs de l'épiphyse, elles ont été considérées pendant longtemps comme les causes principales de précocité pubertaire. On pensait même à une sécrétion responsable. En fait, les tumeurs n'entraîneraient que rarement une précocité sexuelle. Selon WILKINS, 2, 3 cas de pinéalome dans la littérature se sont accompagnés de puberté précoce. Dans ce cas, les tumeurs doivent léser la région postérieure de l'hypothalamus, soit directement, soit indirectement.

Nous n'avons aucun cas personnel de puberté précoce.

Dans la littérature, FERRIER, sur 42 patients trouve 3 cas de puberté précoce de cause haute (23) BIERICH et NOWAK, 4 cas de puberté d'origine hypothalamique (94). JUILLARD cite des statistiques de la littérature : WILKINS, 5 cas de puberté précoce organique sur 36, chez la fille, et

10 cas sur 23 chez le garçon ; JOLLY, 67 cas organiques sur 72 chez la fille, 3 cas sur 7 chez le garçon (46). HUTCHINSON décrit en 1969 un cas de précocité sexuelle chez un garçon de 7 ans due à une tumeur de la région pinéale, entraînant une sécrétion testiculaire inhabituelle de testostérone (40). La même année, BACH rapporte l'observation d'un enfant de 4 ans présentant une tumeur diencéphalique.

E/ Le diabète insipide

A côté de l'infantilo-nanisme, un autre symptôme domine la pathologie tumorale hypothalamo-hypophysaire, c'est le diabète insipide, que l'on rencontre dans 30 à 50 % des cas, comme nous l'avons dit en commençant ce chapitre.

Le début en est généralement brutal, par l'apparition d'une polyurie intense, dépassant 2 litres et atteignant plusieurs litres, associée à une polydipsie qui passe rarement inaperçue, l'enfant buvant de grandes quantités en dehors des repas et plusieurs fois par nuit. Généralement, tout liquide est bon pour étancher sa soif, jusqu'à ses propres urines, s'il ne dispose pas d'une autre boisson. Cependant, certains enfants peuvent manifester une soif électorale, voire même faire une distinction entre des eaux de provenances différentes.

Toutefois, dans certains cas, la polyurie s'installe de façon plus progressive et peut donner lieu à des erreurs chez le petit enfant, ou passer inaperçue chez le nourrisson, d'autant que chez lui, le diabète insipide est rare. Il faudra y penser devant tout état de déshydratation précoce, avec perte de poids, tableau fébrile ou toxique, coma même, si les ingestions liquides ne compensent pas la fuite rénale. L'état toxique paraît difficile à contrôler et rechute dès que la perfusion est arrêtée.

Parfois, certaines polyuries se traduisent par la réapparition d'une énurésie chez un enfant devenu propre. Lorsque le syndrome polyuropolydipsie est reconnu, encore faut-il faire la preuve qu'il est d'origine centrale diencéphalo-hypophysaire, qu'il ne s'agit ni d'un diabète néphrogénique, ni d'une potomanie vraie d'origine psychogène (une potomanie peut toutefois induire un diabète insipide par mise au repos des osmo-récepteurs. Ce fut peut-être le cas de notre observation n° 10). Si d'autres signes de la série hypophysaire s'associent, le diagnostic peut être facile

sur la seule clinique, mais s'il est isolé, il faudra se servir des différentes épreuves, telle que l'épreuve de l'ADH, l'épreuve de la soif, l'épreuve de Carter et Robbins, le test à la nicotine de Cates et Garrod, après avoir, bien sûr, mesuré pendant 2, 3 jours quotidiennement, les ingestions d'eau, la diurèse, le ionogramme urinaire et plasmatique, la densité urinaire.

Toutes ces épreuves, que nous détaillerons au chapitre diagnostic, doivent être faites, bien entendu, en milieu hospitalier.

On fera ainsi la preuve d'un diabète insipide pitresso-sensible d'origine diencéphalo-hypophysaire, dû à un défaut de sécrétion d'hormone antidiurétique. Il faudra alors mener les investigations nécessaires avec l'arrière pensée constante d'une étiologie organique, connaissant la grande fréquence de celle-ci : neuroradiologie, fond de l'oeil, champ visuel, épreuves biologiques devront être mises en oeuvre.

Pour notre part, un syndrome polyuro-polydipsique fut constaté dans 7 cas (observations n° 1,4,5,7,9,10 et 11) dans 4 cas, il fut un motif de consultation (observations n° 5, 9, 10 et 11); dans l'interrogatoire des autres cas, on s'aperçoit qu'en fait, il a souvent précédé les autres symptômes. A signaler que dans l'observation n° 10, l'insuffisance antéhypophysaire apparue secondairement avec déficit en ACTH, est venue masquer le diabète insipide, expliquant sa "guérison". En effet, l'opsiurie de l'hypocorticisme par insuffisance surrénalienne atténue ou masque entièrement le diabète insipide, il faut donc toujours chercher à le démasquer. Enfin, il nous faut ajouter que si le diabète insipide est d'une grande fréquence comme signe révélateur ou présent dans les tumeurs hypophysaires de l'enfant (20 % des observations de LAMBETZ (53), 2 cas sur 23 chez Madame FINQUEL (25), 3 cas sur 15 chez ROUGERIE et FARDEAU, plus 2 diabètes masqués par insuffisance surrénale (75); R. FRANCOIS et Madame PELLET le signalent dans 1/3 des crâniopharyngiomes, 1/4 des gliomes du chiasma (68)) il sera quasi constant, après traitement chirurgical de la tumeur et nécessitera une bonne réanimation hydrique et électrolytique.

F/ L'insuffisance surrénalienne

Nous venons de voir qu'elle peut contribuer à masquer un symptôme existant auparavant, tel que le diabète insipide, ou bien celui-ci peut ne jamais apparaître du fait de son existence.

Parmi les manifestations de cette insuffisance corticotrope existe en effet une opsiurie, avec oligodipsie et oligurie. On peut rencontrer également des troubles de la régulation glycémique, à type de malaises hypoglycémiques, plus fréquents que lors d'un déficit isolé en STH. Il existe en tout cas une glycémie à jeun qui est basse, et une hypersensibilité à l'insuline. De même l'absence d'apparition de toute pilosité sexuelle bien après l'âge de la puberté, est considérée comme un signe d'insuffisance corticotrope, la surrénale devant assurer ce minimum de pilosité, même en l'absence de développement pubertaire complet.

On peut également observer une hypopigmentation, une asthénie, une hypotension.

Dans l'ensemble, le déficit corticotrope est d'une expression clinique discrète, peu évidente, s'il n'y a pas de malaises hypoglycémiques.

Cela contraste avec les accidents brutaux et gravissimes d'insuffisance surrénale aiguë qui peuvent le révéler secondairement à l'occasion d'une quelconque agression (infection, traumatisme, en particulier lors de l'intervention chirurgicale) : anorexie, vomissements sont les premiers symptômes évoluant rapidement vers un coma avec collapsus cardio-vasculaire.

La recherche de l'insuffisance surrénale est fondamentale en pré-opératoire pour prévenir en post-opératoire une insuffisance surrénale aiguë.

Il faut donc affirmer le déficit par des examens biologiques :

- Etude de la glycorégulation : glycémie à jeun, courbe d'hyperglycémie provoquée et d'hypoglycémie provoquée (très dangereuse cependant);
- Etude du métabolisme de l'eau ;
- Epreuves de stimulation : stimulation exogène par ACTH ou Synacthène, test à la métopirone.

Le simple dosage des 17 OH et des 17 CETO nous a permis de déceler un déficit dans 6 de nos cas (observations n° 1,2,3,5,6 et 9). LAMBETZ décrit une insuffisance surrénale biologique dans 12 cas sur 24 (53). Mme FINQUEL : 3 fois sur 8 cas étudiés (25).

Lorsque la preuve sera faite, on pourra envisager un traitement substitutif évitant tout accident.

G/ Insuffisance thyroïdienne

Les signes cliniques en sont toujours discrets : légère infiltration du visage, peau un peu blafarde, sèche et froide, cheveux secs et cassants, certaine lenteur du comportement, frilosité, constipation ; le retentissement sur la croissance et la maturation osseuse est habituel, mais difficile à apprécier, s'il existe également une insuffisance somatropique. Dans de rares cas, un certain degré de dysgénésie épiphysaire s'observe dans les insuffisances thyroïdiennes d'origine haute. En dehors de circonstances assez exceptionnelles, on peut suspecter un déficit de TSH associé quand l'âge osseux est plus retardé qu'il n'est habituel dans le seul déficit en STH. Mais le fait n'est pas constant, et seul l'effet du traitement substitutif sur la croissance permet rétrospectivement de démontrer l'importance du facteur TSH.

Donnant donc une symptomatologie peu significative, le déficit doit être recherché là encore systématiquement, par des épreuves biologiques lorsqu'on soupçonne une insuffisance anté-hypophysaire : on pratiquera donc un dosage du cholestérol sanguin, un réflexogramme achilléen, un métabolisme de base, un dosage de l'iode circulant (iode protéique et iode hormonal), une fixation d'iode radioactif, un test de stimulation par TSH, dosage de la TSH plasmatique, test au néomercazole.

Nous avons pu affirmer un hypo-fonctionnement thyroïdien discret chez 6 de nos patients : observations n° 1,2,3,5,6 et 11, (à la seconde hospitalisation).

Dans la littérature, 3 observations de LAMBETZ comportaient une insuffisance thyroïdienne (53). Chez Mme FINQUEL, sur 13 cas étudiés, on notait 6 insuffisances certaines, 2 possibles (métabolisme basal abaissé (25)).

H/ Insuffisance hypophysaire globale

Nous venons de passer en revue les différents signes anté ou post-hypophysaires que l'on peut rencontrer. Lorsqu'ils s'associent, et qui plus est, s'additionnent, on aboutit au tableau de l'insuffisance hypophysaire globale qui ne permet plus de passer à côté du diagnostic, étant trop en faveur d'une origine tumorale.

I/ Les signes hypothalamiques proprement dits

En dehors des signes purement endocriniens, certains sont à la limite de l'endocrinologie et de la psychopathologie et ce sont ceux en rapport direct avec l'hypothalamus. Il est fréquent, en effet, de noter des troubles de l'appétit, soit une anorexie étiquetée anorexie mentale le plus souvent, soit une boulimie. Les observations n° 9 et 10 en sont une illustration. Les troubles de la soif ont, eux aussi, une grande valeur et nous avons vu combien parfois il est difficile de différencier potomanie et diabète insipide, l'un pouvant être la cause ou la conséquence de l'autre.

Ces troubles se trouvent souvent associés à des troubles du comportement, où domine une instabilité caractérielle (constatée dans les observations n° 1,2,6,9,10 et 11). Ceci confère au tableau un aspect psychiatrique particulier qui égare souvent le diagnostic, comme ce fut le cas dans l'observation n° 9.

On retrouve ces signes cités chez LAMBETZ (53), ROUGERIE et FARDEAU (75) KOSS (48), Mme FINQUEL (25).

Là encore, lorsqu'ils s'associent à des signes hypophysaires, la recherche d'une néo-formation s'impose.

J/ Le syndrome d'émaciation diencéphalique

Il fut décrit en 1951 par RUSSEL, à propos de 5 enfants.

Il est remarquablement monomorphe : il existe d'abord une phase de latence, l'âge de début se situant le plus souvent au cours de la 1ère année, en moyenne vers 6 mois. Le début comprend une courbe de poids qui se ralentit, puis stagne avant de s'inverser, alors que l'appétit est conservé et qu'il n'y a pas de troubles digestifs. Exceptionnellement, en effet, le syndrome débute par des vomissements, une anorexie ou une diarrhée.

En quelques mois, on aboutit à une cachexie impressionnante, par atteinte élective du panicule adipeux, alors que les reliefs musculaires sont conservés et font saillie sous la peau.

Le comportement de l'enfant contraste avec son aspect misérable. Une activité motrice excessive s'associe aux modifications du caractère de l'enfant, étonnamment vif et alerte, gai sinon euphorique.

L'examen neurologique est généralement normal, hormis la découverte d'un nystagmus horizontal qui anime les deux globes oculaires. Il

s'agit d'un nystagmus de fixation qui semble en rapport avec la baisse d'acuité visuelle et la compression ou l'envahissement du chiasma par la tumeur.

La présence d'un nystagmus et d'une cachexie signe le diagnostic de tumeur de l'hypothalamus antérieur.

Des troubles végétatifs ont été mentionnés par RUSSEL : pâleur, contrastant avec un examen hématologique normal, troubles de la thermorégulation : hypothermie permanente, sensibilité anormale à la chaleur avec des accès fébriles inexpliqués et une hypersudation généralisée. Une hypotension est exceptionnelle.

Enfin, il n'y a pas de retard statural, ni osseux, au contraire, il peut y avoir accélération.

Sur le plan pathogénique, on s'interroge sur le rôle possible d'une hypersécrétion de STH avec sécrétion de substances lipolytiques.

En conclusion, le tableau clinique est donc très évocateur : l'amaigrissement progressif avec disparition du panicule adipeux est constant et les autres éléments du syndrome sont réunis dans la moitié des cas. Là encore, des investigations doivent être mises en route.

SERINGE a décrit un cas en 1966 (82). Ce syndrome a fait l'objet de publications également pour SMITH (83), ORSINI (67), PERELMAN (69), GIRDWOOD (30), BAIN (5) et GAREIS (27).

Nous avons donc fait le tour des différents symptômes rencontrés au cours des tumeurs hypothalamo-hypophysaires. Les ayant décrits, il nous reste à voir dans quelle mesure tel ou tel symptôme peut nous orienter vers un type particulier de tumeur. Autrement dit, nous allons voir quels sont les signes les plus fréquents selon la variété tumorale.

II - Signes endocriniens en fonction de la variété tumorale

Classification :

Chez l'enfant, les tumeurs hypothalamo-hypophysaires que l'on peut rencontrer sont :

- Le crâniopharyngiome, à une forte majorité. Pour notre part, nous en avons 8 cas sur 12. D'après ROUGERIE (75), le crâniopharyngiome représente 4 % des tumeurs intracrâniennes, et sa fréquence domine chez l'enfant : il décrit 15 cas entre 3 ans et la puberté sur les 26 cas qu'il a étudiés. Il cite les statistiques d'autres auteurs : CUSHING : 80 % avant 30 ans ; FRAZIER : 70 % avant 20 ans ; MULLER et WOHLFART : 66 % avant 16 ans.
- L'adénome chromophile, est rare, au contraire de chez l'adulte. En 1968, Mme FINQUEL (25) décrivait un cas personnel et avait retrouvé 22 cas dans la littérature. Sur l'ensemble des tumeurs intracrâniennes chez l'enfant, la fréquence est de 0,5 %.
- Les tumeurs juxta-hypophysaires occupent une place importante :
 - Tumeurs du plancher du 3ème ventricule : KOSS (48) cite la classification de ZÜLCH où l'on retrouve 16 tumeurs intra-ventriculaires, 36 tumeurs para-ventriculaires. Pour notre part, nous en avons observé 3 cas, dont un astrocytome.
 - Pinéalomes : un cas observé à la clinique médicale. LINQUETTE a décrit 1 cas en 1967 (57) et SCHMITT en 1969 (79).
- Les gliomes de l'hypothalamus antérieur entraînent le syndrome de Russel, qui a fait l'objet de plusieurs publications (5, 27, 30, 67, 69, 82, 83).
- Le gliome du chiasma donne peu de signes endocriniens par rapport à l'importance des troubles du champ visuel. Citons encore les hamartomes juxta-hypophysaires beaucoup moins fréquents. Nous ne parlerons pas de ces deux derniers types au cours de ce travail.

A/ Le crâniopharyngiome qui est la tumeur hypophysaire que l'on rencontre avec la plus grande fréquence chez l'enfant, n'a pas de particularité très nette au point de vue endocrinien ; bien sûr, l'infantilo-nanisme et le diabète insipide dominant (6 retards staturaux sur 12 dans nos observations (2, 3, 4, 5, 6, 7), 9 cas sur 24 chez LAMBETZ (53) ; 3 retards pubertaires dans nos observations (n° 2, 3, 6), 6 sur 24 chez LAMBETZ (53), 3 cas sur 15 chez ROUGERIE et FARDEAU (75). Le diabète insipide existe dans 4 de nos observations (n° 1, 4, 5, 7), dans 20 % des observations de LAMBETZ (53), dans 3 cas sur 15 chez ROUGERIE et FARDEAU, plus 2 diabètes masqués par insuffisance surrénale.

Mais tous les autres symptômes peuvent se rencontrer, à l'exception de la puberté précoce.

C'est sur le plan radiologique, comme nous le verrons, que se distingue le crâniopharyngiome.

Cependant, comme le notent ROUGERIE et FARDEAU (75), il y a un parallélisme entre le siège de la lésion et son expression clinique : les signes d'hypopituitarisme se rencontrent surtout dans les crâniopharyngiomes pré-chiasmatiques, alors que dans les crâniopharyngiomes rétro-chiasmatiques, l'hypertension intracrânienne est plus fréquente, avec ou sans signe d'atteinte de l'hypothalamus.

Quoiqu'il en soit, sur la seule clinique, le diagnostic étiologique est difficile à porter.

B/ Il en est de même de l'adénome chromophile, d'autant que celui-ci est exceptionnel chez l'enfant et n'est donc pas envisagé immédiatement. Nous avons pu étudier cependant la thèse de Mme FINQUEL (1968) (25), qui traitait d'un cas personnel chez un garçon de 17 ans, et de 22 cas retrouvés dans la littérature. La fréquence chez l'enfant est de 0,5 % ; les deux sexes sont également touchés. Dans les 22 cas de la littérature, les signes endocriniens ont été les premiers en date dans 10 cas, ils étaient présents dans 16 cas. Deux signes dominent : le retard statural : 11 cas sur 23, et l'impubérisme : 14 cas sur 23. Le diabète insipide est un peu plus rare que dans le crâniopharyngiome (2 cas sur les 23 observations, dont un cas en post-opératoire, qui fut transitoire).

Les autres signes endocriniens, là encore, bien sûr, peuvent s'associer.

C/ Le pinéalome : lorsqu'il est vraiment au dépens de la glande pinéale, il n'entraîne pratiquement pas de signes endocriniens, mais se révèle, par contre, par une hypertension intracrânienne.

Le pinéalome ectopique, plus fréquent, associe souvent à cette hypertension intracrânienne, un syndrome polyuro-polydipsique. Plus rarement, on peut rencontrer un retard statural ou des signes d'hypogonadisme.

Les rares pubertés précoces se voient également le plus souvent dans ce type de tumeur.

Un amaigrissement, une hypersomnie, seront en faveur d'un dérèglement hypothalamique.

Enfin, le diagnostic sera favorisé par la présence d'un syndrome de Parinaud, qui est presque pathognomonique (observation n° 11)

D/ Tumeurs du 3ème ventricule : comme pour le crâniopharyngiome, il n'y a pas de signes spécifiques à proprement parler, ils varient seulement selon le siège de la tumeur : les tumeurs basales se développant dans la partie antérieure du 3ème ventricule sont accompagnées de troubles de la vue et de troubles hypophysaires variés, tandis que les tumeurs postérieures lèsent l'hypothalamus, entraînant des troubles de la régulation sommeil-vigilance, et des troubles psychiques : adynamie, régression de l'évolution psychique normale de l'enfant, émotivité défectueuse et comportement affectif détérioré. Souvent s'associe une dystrophie adipo-génitale.

De plus, elles entravent rapidement le passage du liquide céphalo-rachidien à travers l'aqueduc et déclenchent le mécanisme d'une hypertension intracrânienne que l'on ne trouve que dans les tumeurs antéro-basales.

E/ Les gliomes de l'hypothalamus antérieur : eux seuls ont un tableau qui permet de les reconnaître. Ils entraînent le syndrome de Russel, très typique. Lorsqu'on le rencontre, on peut affirmer qu'il y a une tumeur de l'hypothalamus antérieur. Mais l'éventualité est très rare, par rapport aux autres tumeurs.

F/ Enfin, les gliomes du chiasma n'ont rien de spécifique au point de vue signes endocriniens, et c'est l'importance des signes visuels qui les fera découvrir.

A eux seuls, les signes endocriniens ne peuvent donc pas nous donner un diagnostic étiologique précis. Ils ne suffisent même pas à porter le diagnostic de tumeur. Il faut pourtant pouvoir le faire rapidement, étant donné les conséquences thérapeutiques que cela entraîne. Aussi, pour cela, va-t-on être amené à envisager les examens complémentaires nécessaires à l'établissement de ce diagnostic.

DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL

=====

DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic positif repose sur l'existence d'un ou plusieurs signes endocriniens associés à des signes proprement tumoraux. Aussi, sur le plan endocrinien, pour confirmer les données de la clinique, des dosages vont devoir être pratiqués. Parfois, d'ailleurs, la biologie nous montrera un défaut de sécrétion là où la clinique n'a pas encore parlé. Un bilan le plus complet possible s'impose donc.

La preuve de l'insuffisance hypothalamo-hypophysaire étant faite, des signes plus directs de tumeur doivent être recherchés : il faudra alors faire appel à l'examen ophtalmologique, à l'électro-encéphalogramme et, surtout, à la neuroradiologie.

C'est seulement à l'issue de toutes ces épreuves que le diagnostic positif pourra être affirmé.

I - Exploration fonctionnelle hypothalamo-hypophysaire

A/ L'hormone de croissance :

1°/ Etude statique :

Après les dosages biologiques, appréciant les effets métaboliques (effet diabétogène chez le chat, mobilisation des acides gras libres, augmentation de l'hydroxyprolinurie, accroissement de la captation du S35 par le cartilage costal du rat hypophysectomisé), ou basés sur les modifications de la croissance chez les rats, puis les dosages immunologiques par inhibition de l'hémagglutination, actuellement c'est la méthode radio-

immunologique qui est mise au point dans de nombreux laboratoires. Elle fut utilisée pour la première fois en 1962, par UTIGER et collaborateurs. L'immun-sérum employé est obtenu par injection de STH humaine chez le lapin.

Le taux à jeun, en dehors de toute stimulation, chez le sujet normal, montre une grande dispersion retrouvée par tous les auteurs et liée à plusieurs facteurs : émotions, efforts physiques, jeûnes, abaissement de la glycémie, stress de la ponction veineuse elle-même. C'est le type même de la sécrétion qui réalise une série de pics dans le nycthémère. Le taux de base moyen chez l'enfant normal à jeun s'élève à 6 mmug par ml, les extrêmes vont de moins de un à plus de 20 mmug/ml. Selon HUNTER et GREENWOOD : 12 mmug/ml. Lors des insuffisances hypophysaires, les taux de base sont beaucoup plus homogènes, mais ils ne diffèrent pas de façon significative de celui des sujets normaux, c'est pourquoi des épreuves de stimulation sont nécessaires.

2°/ Epreuves de stimulation :

- Hypoglycémie : l'injection de 0,1 unité par kilo d'insuline chez le sujet normal est suivie d'une libération de STH dont le pic se situe autour de la 60ème minute après l'injection.

La tolbutamide a été également utilisée avec des résultats comparables. La suspicion d'insuffisance anté-hypophysaire justifie l'injection d'une dose réduite à 0,05 U/kg. La STH est déterminée au temps - 30' 0' 30' 60' 90'. Une chute glycémique d'au moins 30 % est nécessaire pour pouvoir interpréter l'épreuve.

- Perfusion d'arginine : mise au point par MERIMEE, cette épreuve consiste à injecter en 30 minutes une solution de chlorhydrate d'arginine à raison de 25 g/lm²,73 et à déterminer le taux plasmatique de STH aux temps - 30', 0', fin de perfusion, 30', 60', 90' après la fin de celle-ci.

Là encore, le sujet normal montre un pic situé à un moment variable (fin de perfusion, 30' ou 60'), et dont la valeur oscille autour de 20 mmug/ml ; le mécanisme d'action de cette perfusion d'acide aminé n'est pas encore élucidé ; d'autres acides aminés ont pu être utilisés et ont donné des réponses, soit voisines, soit légèrement inférieures.

- Epreuve à la lysine vasopressine : elle est injectée par voie intra-musculaire à la dose de 10 U/1m²,73, et des prélèvements sont effectués aux temps 0', 15', 30', 60', 90' et 120'. Mais cette épreuve donne des résultats inconstants en matière de STH, et nombre de sujets normaux ne montrent aucune élévation du taux de l'hormone après l'injection. En cas de test positif, la spécificité des réponses reste à discuter et celles-ci pourraient être attribuées au stress engendré par la lysine vasopressine, qui entraîne assez régulièrement : pâleur, petit pincement tensionnel, crampes abdominales, le tout de brève durée.

Ce produit aurait une activité au niveau hypothalamique, et non sur l'hypophyse elle-même. Certains faits expérimentaux (LEEMAN) plaideraient en cette faveur, mais certains autres arguments plaident en faveur d'une action hypophysaire, ce qui fait que le point d'impact exact n'est pas encore bien défini.

- Epreuve aux pyrogènes : des élévations franches de STH ont pu être constatées à la suite d'injections de substances pyrogènes. Mais les résultats sont inconstants et les réponses irrégulières peu facilement reproductibles d'une fois sur l'autre.

- Test prolongé de tolérance au glucose : il a pour but d'apprécier l'élévation de la STH secondaire à la chute glycémique, qui suit l'élévation initiale du glucose. La réalisation de cette épreuve est simple : ingestion d'une quantité de glucose proportionnelle au poids (30 g par m²), et prélèvements sanguins aux temps 3 h, 3 h 30 et 4 h après l'ingestion. Mais l'horaire de l'élévation de l'hormone est très variable d'un sujet à l'autre, et parfois, le pic de STH est très précoce (1 h 30 - 2 h), risquant ainsi d'être méconnu en cas de prélèvements insuffisamment nombreux.

On peut en rapprocher l'épreuve au Glucagon étudiée sur 3 h où un pic de STH apparaît à la 2ème ou 3ème heure.

Certaines constatations et précautions sont communes à toutes ces épreuves de stimulation, de libération de la STH :

- . La possibilité de réponses ininterprétables en raison d'un taux élevé de départ (stress de la ponction veineuse notamment) ;
- . La nécessité d'éviter au maximum tout stress, c'est pourquoi il est conseillé de limiter les efforts physiques le matin de l'épreuve,

d'observer un temps de repos avant celle-ci, de mettre en place une perfusion de sérum salé, afin d'éviter les ponctions veineuses réitérées ;

- Enfin, la nécessité de réaliser au moins deux épreuves avant d'affirmer qu'il existe un déficit en STH. Les sujets présentant un déficit ne répondent à aucune des stimulations, le taux moyen maximum de l'hormone restant inférieur à 2 mmug/ml.

3°/ Epreuves de freination :

De même que l'hypoglycémie entraîne une montée de STH, un taux élevé de glucose sanguin fait cesser la libération de l'hormone. En pratique, l'épreuve consiste à doser la STH plasmatique aux temps - 30', 0', 30' et 60' d'une épreuve de charge en glucose (30 g/m^2 - solution 30 %). Normalement, si le taux de départ était bas, il ne s'élève pas lors de ces prélèvements précoces. Mais c'est aux cas où le taux de base est élevé, faisant soupçonner une hypersécrétion de STH, peut-être d'origine tumorale, que s'adresse cette épreuve : en cas de tumeur STH sécrétante, on n'observe aucune chute du taux de l'hormone dans le plasma.

B/ Les hormones gonadotropes :

1°/ Etude statique, par méthodes biologiques :

- Activité globale : cette méthode réalise un dosage global de l'activité FSH et LH, et consiste à comparer l'augmentation de poids de l'utérus de souris impubères, après l'injection des urines à tester et d'une solution standard ; l'unité est définie par une augmentation de 100 %. Chez l'enfant normal impubère, le taux est inférieur à 3 U. Souris. Il s'élève au moment de la puberté, pour atteindre pendant l'adolescence le taux de l'adulte : entre 5 et 25 US. En fait, la sensibilité des animaux varie d'un animal à l'autre, et également en fonction de la quantité de matériel hormonal injecté et du rapport quantitatif des activités FSH et LH.

- Activité spécifique :

Dosage FSH : méthode de Steelman et Pohley (1953) :

Augmentation du poids des ovaires de rates immatures et surchargées au préalable en principes lutéinisants (30 U internationales/jour pendant 3 jours).

• Dosage LH : méthode de Parlov (en 1960) :

Déplétion en acide ascorbique ou en cholestérol des ovaires de rates impubères en état de pseudo-gestation. Cette méthode est complexe et peu sensible.

2°/ Méthodes immunologiques :

- Méthodes immunologiques pures :

Pour FSH : inhibition de l'hémagglutination employée dès 1961 par FRANCHI-MONT.

Pour LH : la parenté antigénique entre l'hormone chorionique placentaire à activité lutéinisante (HCG) et la LH hypophysaire a favorisé les recherches. Ainsi, des extraits urinaires ne contenant pas d'HCG (homme ou femme non gravide) peuvent être testés quant à leur activité LH.

Ces deux méthodes ont une spécificité et une sensibilité peu satisfaisantes.

- Méthodes radio-immunologiques : elles sont au contraire très sensibles, soit sur le sang, soit sur les urines.

Pour FSH : on prépare un immun-sérum de lapin à partir d'extraits hypophysaires humains contenant surtout FSH, mais aussi LH (neutraliser les anticorps anti-LH par HCG). La méthode apprécie 0,5 à 1 mmug de FSH.

Pour LH : l'immun-sérum obtenu chez le lapin est dirigé soit contre HCG, soit contre LH humaine. La technique apprécie 0,1 mmug, soit 1,2 m U.I. de HCG. Ces dosages ont permis de montrer l'existence dans le plasma d'un pic de LH au milieu du cycle, régulièrement retrouvé ; par contre, le profil de la courbe du taux plasmatique de FSH est moins bien établi, taux modéré dans la première partie du cycle suivi d'un pic vers le 14e jour et pour certains nouveau pic vers la fin du cycle. Chez l'homme, les valeurs normales seraient de 17 mmug pour les FSH, de 1,5 à 1,7 m U.I. pour la LH.

En cas de retard pubertaire, le dosage global des gonadotrophines, dit dosage de FSH, permet devant des taux très bas, de s'orienter vers un infantilisme sexuel d'origine haute, hypothalamo-hypophysaire, alors que les taux élevés évoquent une origine périphérique.

Une puberté précoce vraie s'accompagne, en règle, d'une élévation des FSH ; dans les pseudo-pubertés précoces, les FSH sont régulièrement basses.

3°/ Epreuves dynamiques :

- Stimulation par le citrate de clomiphène : ce produit s'est révélé être un puissant inducteur de l'ovulation chez la femme. Son administration chez un sujet normal entraîne une élévation globale des gonadotrophines : l'élévation de LH semble régulière, celle de FSH plus discutée.

- Freinage : l'administration d'oestrogènes ou de testostérone est suivie, chez le sujet normal, d'une baisse des gonadotrophines.

C/ Exploration fonctionnelle du diabète insipide :

L'exploration fonctionnelle d'une polyurie doit être faite en milieu hospitalier, car il faut un protocole très strict et certaines investigations ne sont pas totalement exemptes de risques.

Au cours d'un premier stade, l'enfant doit être laissé entièrement libre de boire et l'on se contente de mesurer de façon précise les quantités de liquide ingéré et la diurèse. Cette mesure doit être faite en tenant compte également de l'eau contenue dans les repas (les bouillons, le lait, la soupe).

On mesure ainsi pendant deux ou trois jours quotidiennement :

- Les ingestions d'eau,
- La diurèse,
- Le ionogramme urinaire et plasmatique,
- La densité urinaire.

On met ainsi en évidence les éléments du diabète insipide : polydipsie, polyurie de très faible densité, avec conservation d'un ionogramme plasmatique normal. On chiffre l'importance de la polyurie.

Encore faut-il établir que ce diabète insipide est d'origine hypothalamo-hypophysaire et non néphrogénique.

1°/ L'épreuve à l'antidiurétique hormone (ADH), permet cette distinction :

L'administration est dépourvue d'action lorsque la polyurie est d'origine rénale. Au contraire, elle réduit la diurèse dans des proportions considérables lorsque le diabète insipide est dû à un déficit en hormone post-hypophysaire. Il faut utiliser une ADH purifiée, chère et difficile à trouver en France. On fait une perfusion intraveineuse lente, étalée sur un quart d'heure, à la dose de 1/1 000 d'unité/KG de poids, en solution dans du sérum salé isotonique. Quand le rein répond, dans les minutes qui suivent, la diurèse chute de plus de 80 %. Elle reste réduite pendant 30 à 40 minutes, puis revient à son taux initial.

Lorsque la preuve est faite que le diabète insipide est d'origine centrale, différentes épreuves peuvent être pratiquées :

a/ - Etude statique : on peut déterminer biologiquement le taux de l'hormone anti-diurétique dans le sang et dans les urines : chez un rat en surcharge hydrique et dont la propre sécrétion est inhibée par une anesthésie à l'éthanol, on étudie les modifications de la quantité et de l'osmolarité urinaires entraînées par l'échantillon à doser ; les taux normaux dans les urines se situent autour de 21,9 m U/ μ H et dans le plasma au-dessous de 3 μ U/ml.

b/ - Etude dynamique : plusieurs épreuves de stimulation peuvent être utilisées :

. La clearance de l'eau libre :

Il a été établi une approche mathématique de l'excrétion respective de l'eau et des électrolytes : il s'agit de la clearance de l'eau libre, qui s'exprime par la formule suivante :

$$C_{f \text{ H}_2 \text{ O}} = V - C$$

C_f = Clearance de l'eau libre,

V = Volume urinaire par minute,

C = Clearance osmolaire qui s'exprime par le rapport UV/P , dans lequel U et P désignent respectivement les osmolarités totales, urinaire et plasmatique, et V le volume urinaire par minute.

La clearance de l'eau libre se calcule sur n'importe quelle période de temps choisie, fraction d'heure, heure ou 24 heures. Elle s'exprime en millilitre par minute.

Etant donné que l'osmolarité urinaire est toujours inférieure à l'osmolarité plasmatique, lors d'un diabète insipide, la clearance de l'eau libre est largement positive.

Elle est au contraire négative en cas d'insuffisance rénale avec opsiurie. Nous avons vu que le diabète insipide peut être masqué par l'insuffisance surrénale. Il sera donc bon, dans les cas où une opsiurie sera découverte, de mesurer à nouveau la clearance de l'eau libre, après hydrocortisone, la correction de l'insuffisance rénale révélant le diabète insipide.

• Epreuve de la soif :

Elle peut être mal supportée, entraînant une déshydratation grave lorsque la polyurie persiste, alors que le sujet ne boit plus. Il vaut mieux commencer par une petite épreuve de la soif, de 4 heures seulement, qui sera parfois suffisante. Au début de l'épreuve, on fait uriner l'enfant, on mesure son poids, sa température, l'osmolarité de ses urines et du plasma sanguin, à 8 heures du matin. L'enfant demeure à jeun (solides et liquides) jusqu'à midi et urine lorsqu'il en éprouve le besoin. L'épreuve se termine à midi. L'enfant urine à nouveau. On mesure son poids, sa température, l'osmolarité comme le matin.

En cas de diabète insipide, la diurèse persiste abondante et la déshydratation est objectivée par une chute de poids qui peut dépasser un kilo, une élévation thermique de quelques dixièmes de degrés, l'augmentation de l'osmolarité plasmatique, alors que celle de l'urine reste identique, il y a absence d'adaptation à l'hémoconcentration.

La déshydratation peut se traduire par une soif intense parfois insupportable et par un état d'agitation qui reste modéré, lorsque la restriction ne dure que quelques heures.

Chez les potomanes ou dans le diabète insipide par troubles primitifs de la soif, le fonctionnement du système diencéphalo-hypophysaire est en principe normal, la restriction hydrique entraîne une diminution parallèle de la diurèse, avec concentration des urines et maintien des constantes plasmatiques. Dans quelques cas, on peut même briser un cercle vicieux et arrêter brusquement la potomanie. En revanche, elle a pu entraîner une mise au repos des osmo-récepteurs, avec diabète insipide secondaire. Les centres ne répondent plus et la polyurie persiste.

Si l'épreuve est bien tolérée, et s'il n'y a pas de modifications biologiques permettant de conclure, on peut répéter l'épreuve pendant un temps plus long, de 18 heures, avec des plats secs seulement.

. Test à la nicotine (CATES et GARROD) :

On donne 0,5 mg à 1,5 mg selon l'âge de l'enfant, de salicylate de nicotine (0,25 à 0,75 mg de nicotine base) par voie intraveineuse lente. La diurèse chute de 80 %, si l'épreuve déclenche une sécrétion d'ADH et si le rein est bon (potomanes - trouble primitif de la soif). Au contraire, dans le diabète insipide vrai hypothalamo-hypophysaire ou néphrogénique, elle est sans action.

Parfois, dans le diabète insipide central, il n'y a qu'un défaut relatif de libération d'ADH.

La nicotine ayant une valeur vasodilatatrice, on observe des sueurs, une rubéfaction de la face, des nausées, parfois une chute de tension avec syncope. Aussi, ce test n'est pas pratiqué de façon courante, chez l'enfant.

. L'épreuve de CARTER et ROBBINS :

Elle explore la sensibilité des centres osmo-récepteurs. On perfuse une solution salée à 25/1 000 pendant 45 minutes (1/4 de ml par kg de poids par mn), qui réduit la diurèse de 80 %, quand les centres répondent à l'augmentation de l'osmolarité plasmatique par une sécrétion d'ADH qui augmente la réabsorption tubulaire rénale. L'absence de réponse se voit donc, dans le diabète hypothalamo-hypophysaire, comme dans le diabète néphrogénique.

Sur le plan pratique, il est intéressant de combiner, au cours d'une même épreuve, l'action de l'ADH, de la nicotine et du soluté hypertonique. Il faut un personnel entraîné. Le but recherché est d'obtenir chez le malade, par ingestion d'eau suffisante, une diurèse à peu près stable de 2 ml par minute, en contrôlant la diurèse, par recueil des urines tous les quarts d'heure au moyen d'une sonde vésicale, une perfusion de soluté salé isotonique servant de véhicule pour l'administration des produits destinés à modifier la diurèse.

On fait boire à l'enfant, en une heure, un volume de 20 ml par kg de poids. Au bout d'une heure, une sonde vésicale est mise en place et les urines recueillies sont jetées. On recueille ensuite les urines tous les quarts d'heure, en mesurant le volume précis et on donne à boire à l'enfant un volume égal à celui des urines émises. L'épreuve proprement dite commence lorsque le volume d'urine atteint 2 ml par minute, c'est-à-dire, habituellement, dès le premier quart d'heure qui suit l'ingestion massive d'eau initiale. On installe alors, une perfusion intraveineuse de soluté salé isotonique passant lentement (10 gouttes par minute). Cette solution est d'abord utilisée pour administrer la nicotine (1,5 mg dans le tuyau de perfusion en quelques minutes). Lorsque l'effet de la nicotine est dissipé et que la diurèse est revenue au taux antérieur, on pratique le test à l'ADH, et, enfin, à nouveau après le retour de la diurèse au niveau de base, la perfusion de salé hypertonique. L'idéal est de réaliser parallèlement la même épreuve sur un sujet du même âge pour comparer les modifications de la diurèse.

• Les tests diurétiques :

On emploie les salidiurétiques : de façon paradoxale, ils diminuent la clearance de l'eau libre, modifiant la diurèse urinaire et la densité urinaire.

Les mécanismes sont très discutés. On a évoqué différents modes d'action :

- Diminution de la soif par chute de l'osmolarité plasmatique,
- Diminution de la filtration glomérulaire,
- Action synergique de la vasopressine ou stimulation d'une substance anti-diurétique inconnue.

Ces trois théories semblent, en fait, démenties par les faits expérimentaux.

Il semble plutôt que les diurétiques augmentent l'osmolarité de la médullaire et favorisent ainsi la réabsorption d'eau, en débit de l'absence éventuelle de vasopressine.

Les spiro lactones sont également efficaces. L'acide éthacrinique et la furosamide semblent moins efficaces.

D/ Exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien :

1°/ Etude statique :

- Dosage des 17 cétostéroïdes et 17 OH.

- Test de Thorn (variation des stéroïdes urinaires) : perfusion de 75 U.I. d'ACTH en 8 heures avec dosage hormonal, le jour même et le lendemain, ou intramusculaire de 12 U.I. réparties en deux injections à 12 h d'intervalle. On peut aussi employer le test au synacthène.

- Dosage de l'ACTH :

a/ Dosages biologiques :

. Dosages d'après l'action extra-surrénale de l'ACTH :

- action adipo-cinétique in vivo, mobilisation des acides gras (technique de CAMPBELL),
- In vivo libération d'acides gras libres à partir de tissus adipeux isolés de rat sous l'action de l'ACTH. L'appréciation des doses d'ACTH est de 0,001 mug,
- L'effet hypoglycémique de l'ACTH in vivo (rats et souris) n'est sensible qu'à des doses extra-physiologiques (microgramme).

. Dosage de l'ACTH utilisant la glande cible :

- Test de SAYERS : une intraveineuse d'ACTH chez le rat hypophysectomisé entraîne une déplétion de l'acide ascorbique surrénal. Ce test est peu sensible et peu spécifique,
- Test de LIPSCOMB et NELSON : il apprécie la libération de corticostéroïdes dans la veine surrénale du rat hypophysectomisé, sous l'action de l'ACTH injectée, soit par voie jugulaire, soit par voie rétrograde dans la veine surrénale. Au besoin, l'ACTH est concentrée par adsorption de l'hormone sur résine échangeuse d'ions (LIDDLE et collaborateurs). La technique est sensible à

50 mu-mu-g d'ACTH, mais d'application, cependant, très délicate.

b/ Dosages immunologiques de l'ACTH :

- . Méthode de l'inhibition de l'hémagglutination avec la benzidine bi-diazotée.

Mac GARRY et collaborateurs utilisent un immun-sérum de cobaye anti-ACTH de porc. La technique est peu sensible, non spécifique et impose une extraction du plasma par un mélange acide-acétone. Les valeurs normales donnent 12 mug/100 ml chez la femme, 26 mug/100 ml chez l'homme.

- . Méthode radio-immunologique de YALOW et collaborateurs.

L'immun-sérum est obtenu chez le cobaye à partir d'ACTH de porc. L'ACTH est marquée à l'I 131.

Mais tous ces dosages sont de caractère délicat et difficile. La méthode biologique nécessite une quantité relativement importante de sang, tandis que le seuil de la méthode radio-immunologique est relativement élevé. Aussi, les indications en sont-elles limitées chez l'enfant.

2°/ Etude dynamique :

- a/ - Clearance de l'eau libre : à la recherche d'une opsiurie.

La clearance est négative.

- b/ - Exploration utilisant la régulation Feed-back :

- . Test à la métopirone :

Mis au point par LIDDLE, ce test se propose d'étudier la réponse hypothalamo-hypophysaire à une chute du cortisol circulant, obtenue par l'inhibition de la 11-bêta-hydroxylase. Chez le sujet normal, cet hypocortisolisme entraîne une libération accrue d'ACTH, dont les effets sont appréciés par le degré d'élévation des composés surrénaliens, en particulier les 17 cétostéroïdes et les 17 OH Porter et Silber.

En pratique, ce test est utilisé chez l'enfant, selon le protocole mis au point par LELONG, JAYLE et collaborateurs, et comporte un recueil des urines 3 jours de suite, dans lesquelles seront dosés les 17 céto et les 17 OH, et la prise le second jour, toutes les 4 heures de 0,50 g

chez l'enfant de plus de 2 ans, 0,25 g chez le plus petit, de métopirone, en veillant à ce que l'administration nocturne soit bien respectée.

Ce produit est parfois mal toléré et peut donner lieu à des maux précoces (pâleur, sueur, tachycardie, sans hypoglycémie). Ceux-ci s'observent surtout lors de l'utilisation de doses mal réparties dans le nycthemère, ou trop forte, cas du nourrisson chez qui il est conseillé de rapporter la dose à la surface corporelle, sur la base de 4,5 g/M²,73, et de répartir celle-ci en 12 prises dans les 24 heures.

c/ - Stimulation mettant en jeu les autres systèmes de régulation :

. Test aux pyrogènes :

Cette épreuve consiste à déterminer un stress artificiel par l'administration de toxines microbiennes. Ce choc pyrogène entraîne chez le sujet normal une libération d'ACTH, dont on apprécie les effets par l'élévation de la stéroïdogénèse surrénalienne.

On injecte par voie intra-veineuse en 5 minutes, une dose de 0,005 mug/kg et le dosage des 17 OH plasmatiques se fait aux temps 0 h, 2 h, 4 h.

Mais ce test entraîne souvent des nausées, des céphalées, parfois des vomissements. Son emploi est limité.

. Test à l'insuline :

L'injection intraveineuse de 0,1 U. par kg d'insuline, chez un sujet normal, entraîne une chute glycémique suivie d'une montée du cortisol dont le pic se situe en règle 60' après l'injection et qui atteint des valeurs de 30 à 40 mug/100 ml. Dans l'ensemble, les taux d'ACTH observés sont modérés, nettement inférieurs à ceux qu'entraîne le test à la métopirone.

. Etude du cycle du cortisol :

On sait que la sécrétion d'ACTH obéit à une périodicité nycthémerale et que sa libération dans la 2ème moitié de la nuit est suivie de très près du pic de la cortisolémie. La disparition de ce rythme circadien paraît bien être un stigmate d'atteinte hypothalamique plus précoce que

les perturbations du test à la métopirone ou du test à l'insuline. En principe, trois déterminations (9 h, 15 h, 20 h) donnent un aperçu valable de cette régulation.

d/ - Utilisation du CRF like : épreuve à la lysine vasopressine :

L'administration de ce corps détermine une libération d'ACTH, qui peut être appréciée soit directement, par la détermination du taux plasmatique de l'hormone, soit indirectement, par les modifications de la stéroïdogenèse surrénalienne.

En pratique, comme nous l'avons vu pour l'hormone de croissance, on injecte par voie intra-musculaire, une dose de 10 U./1,73 m² et des prélèvements sont effectués aux temps 0', 15', 30', 60' et 120' en vue de la détermination du taux des 17 OH ou du cortisol plasmatique. Une ascension franche ($\times 2$) des stéroïdes est constatée chez le sujet normal, le plus souvent à la 30ème minute. Une réponse positive permet d'affirmer l'existence de tissu hypophysaire fonctionnel.

Nous avons déjà noté que ce produit aurait une activité au niveau hypothalamique, jouant le rôle de CRF. Chez l'homme, l'absence totale de montée de l'ACTH, après blocage bref par la dexaméthasone, plaiderait en cette faveur. Mais le point d'impact n'est, en fait, pas encore bien établi.

D/ Exploration thyroïdienne :

1°/ Etude statique :

a/ Dosages biologiques :

. Certaines méthodes anciennes donnaient de bons résultats :

- Variations de la hauteur des cellules thyroïdiennes du têtard (d'ANGELO, 1942) ou du cobaye traité par la thyroxine (ARON - PURVES et COLE),
- Variations du poids de la tranche de thyroïde bovine en survie in vitro (BAKKE et coll., 1957). Il faut concentrer TSH.
- En utilisant des isotopes, on s'est servi de :
 - La captation de l'iode 131 in vivo, chez le rat ou la souris (QUERIDO, 1953) ou in vitro (FORTIER et coll.),

- La fixation thyroïdienne de P32 chez le poussin (BORELL et HOLINGREN, 1949),
- La déplétion en iode 131 de la thyroïde de poussin (GILLILAND et STUDWICK, 1956 - BATES et CORNFIELDS, 1957),
- La libération d'iode 131 in vitro, à partir de tranches de thyroïde de cobaye (BOTTARD et DONOVAN, 1958 - EL KABIR, 1962).

o. Actuellement, la technique la plus communément utilisée est la méthode de Mac KENZIE, qui consiste à mesurer chez des souris préparées et ayant reçu une injection d'iode radioactif, la radioactivité plasmatique 2 heures et 4 heures après l'injection de TSH, et à comparer les effets du plasma à doser à ceux d'un étalon de TSH.

b/ Technique immunologique :

- o. Inhibition de l'hémagglutination,
- o. Méthode radio-immunologique mise au point par ODELL, FREYDET, UTIGER, utilisant un immun-sérum de lapin.

Lors d'une hypothyroïdie centrale, la TSH n'est pas décelable.

2°/ Utilisation tissulaire des hormones thyroïdiennes :

On dispose pour cela de différents dosages :

- a/ Dosage du cholestérol, qui sera augmenté.
- b/ Etude du métabolisme de base : souvent ininterprétable chez l'enfant.
- c/ Réflexogramme achilléen qui est allongé.

3°/ Exploration du degré de l'hormonémie :

- a/ Dosage du PBI, du BEI, plus régulièrement abaissé.
- b/ Méthodes isotopiques :
 - o. PBI 131 (normale = 0,05 par litre de plasma),
 - o. Index de conversion qui rapporte la radioactivité de l'iode protéique à la radioactivité plasmatique totale,

- . Rapport de la radioactivité des hématies sur celle du plasma,
- . Séparation sur résines échangeuses d'ions, qui donne 3 fractions :
iodures (70 % d'iode radioactif), iodoprotéines sans activité hormonale (- de 5 %), iodoprotéines hormonales (30 %),
- . Test de transfert globulaire de la T3 radioactive (test de HAMOLSKI) : il apprécie la saturation des protéines vectrices circulantes et présente deux avantages : absence de radioactivité in vivo, et validité conservée en cas de saturation iodée.

4°/ Epreuve explorant l'activité fonctionnelle de la thyroïde :

- a/ Fixation thyroïdienne de l'iode 131 (normale = 30 % à la 6ème heure et 40 % à la 24ème heure, mais variations physiologiques de 15 à 20 %).
- b/ Test de stimulation de QUERIDO : il mesure la fixation avant et après l'administration de 10 U.I. de TSH par jour pendant 3 jours consécutifs. L'augmentation de la fixation signe l'insuffisance thyroïdienne.

5°/ Exploration dynamique des réserves hypophysaires en TSH, par la régulation Feedback :

. Test au néomercazole :

L'antithyroïdien de synthèse perturbe l'hormonogénèse thyroïdienne ; en réponse à la chute du taux de l'hormone circulante, le sujet normal libère une quantité accrue de TSH, que l'on peut apprécier par l'augmentation de la captation thyroïdienne d'iode radioactif (10 % environ).

La réalisation pratique comprend :

- Une première épreuve de fixation ;
- La prise pendant 6 jours de 60 mg/1m²,73 par jour, en 4 prises, de néomercazole ;
- 36 heures après l'arrêt de celui-ci, une nouvelle fixation.

En cas d'insuffisance, la réponse est nulle. Mais certaines difficultés d'interprétation et la répétition des fixations en limitent l'utilisation chez l'enfant.

L'ensemble de ces épreuves biologiques va confirmer le déficit endocrinien. Mais celui-ci est-il bien dû à une tumeur ? La tumeur va donner des signes propres et diverses explorations sont à pratiquer pour la mettre en évidence.

II - Signes tumoraux proprement dits

A/ L'hypertension intracrânienne :

Elle existe très souvent, et débute même la symptomatologie dans de nombreux cas : nous avons noté des céphalées et des vomissements dans 9 de nos observations (n° 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10 et 11). Dans 7 cas, les signes furent un des motifs de consultation (n° 1, 2, 3, 6, 7, 8 et 11). C'est dire leur importance.

Chez LAMBETZ (53), nous les retrouvons 9 fois comme signes révélateurs, et, dans presque tous les cas, dès la première consultation (seuls 3 cas semblent ne pas en avoir présenté). Chez ROUGERIE et FARDEAU (75) : 7 cas sur 15.

B/ L'électroencéphalogramme :

Il est de peu d'intérêt dans beaucoup de cas, du fait du caractère médian profond et infiltrant de ces tumeurs. Il ne faut en tenir compte que s'il est positif. On note le plus fréquemment, dans tous les types de tumeur, une augmentation diffuse du rythme thêta, et des vagues lentes traduisant la souffrance cérébrale. Des tracés irritatifs se rencontrent souvent également, avec prédominance sur l'hémisphère.

Pour notre part, l'EEG a été positif dans 10 cas (n° 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11 et 12).

C/ L'examen ophtalmologique:

Il est, par contre, d'un grand intérêt. Souvent même, ce sont des signes oculaires qui amènent le malade à la consultation.

Des troubles visuels furent retrouvés chez tous nos patients. LAMBETZ en trouve dans 22 cas sur 24 observations (53), Mme FINQUEL 19 fois sur 23 observations (25).

La séméiologie visuelle se traduit par :

- Une amputation du champ visuel, typiquement sous la forme d'une hémianopsie bitemporale, surtout dans le cas des crâniopharyngiomes et des adénomes chromophobes (9 cas sur 23 chez Mme FINQUEL (25)). Elle débute habituellement dans le quadrant supérieur, puis s'étend. Elle s'associe souvent à un scotome central.

Beaucoup plus rarement, on est en présence d'une hémianopsie latérale homonyme signant l'atteinte de la bandelette optique (un cas chez LAMBETZ (53)). Dans les gliomes du chiasma, l'altération du champ visuel est variable. En fait, si le champ visuel est presque toujours rétréci (11 cas sur 12), l'atteinte est variable, dépendant plus du siège de la tumeur que de la variété tumorale. Chez l'enfant, l'étude du champ visuel n'est pas toujours facile, il faut un examen approfondi avec l'appareil de Goldmann et une bonne coopération.

- Par contre, c'est souvent une baisse de l'acuité visuelle qui motive une consultation. Ce fut le cas pour 4 de nos patients (n° 2, 3, 11 et 12), pour 8 sur 24 chez LAMBETZ (53) et 14 sur 23 chez Mme FINQUEL (25). Une baisse d'acuité visuelle fut retrouvée dans 11 de nos cas à l'interrogatoire (cas n° 5 excepté).

- Quant au fond de l'oeil, le plus fréquemment, il s'agit d'une atrophie optique primitive partielle ou d'une pâleur papillaire, d'une décoloration localisée au segment temporal de la papille. Les lésions peuvent être uni ou bilatérales. Le fond de l'oeil était perturbé dans 11 de nos cas sur 12 (cas n° 11 excepté). Dans les observations n° 9 et 10, il était normal lors du premier examen mais s'est altéré ensuite. Mme FINQUEL (25) note des altérations du fond de l'oeil dans 5 cas sur 23.

- L'oedème papillaire signe l'hypertension intracrânienne et il était présent chez 3 enfants (n° 7, 8, 12). LAMBETZ le trouve dans 16 cas sur 24 (53).

- Les atteintes des nerfs moteurs de l'oeil peuvent se voir, atteinte de la 6ème paire surtout, retrouvée dans 2 observations (n° 7 et 8). (Une observation chez Mme FINQUEL (25)).

- enfin, nous avons vu que les pinéalomes présentaient un tableau très typique, le syndrome de Parinaud, associant une paralysie de la verticalité, une paralysie de la convergence (n° 11) et des perturbations papillaires type Argyll-Robertson.

Mais au début de l'évolution, l'examen du fond de l'oeil et du champ visuel peut être en défaut, comme ce fut le cas des observations n° 9 et 10 que nous détaillerons plus loin. Il faut donc savoir répéter les examens au moindre doute, à la moindre suspicion de tumeur hypothalamo-hypophysaire.

D/ Les examens neuro-radiologiques

1°/ Les radios simples : trois sortes de signes sont à rechercher :

a/ - l'hypertension intracranienne qui se traduira par une disjonction des sutures, par des impressions digitiformes et un aspect feuilleté de la voûte crânienne. Nous l'avons retrouvé dans les observations n° 6, 8, 12.

b/ - Les calcifications : sans être pathognomoniques, elles sont très évocatrices d'un cranio-pharyngiome. Elles existent dans 50 à 80 %. LAMBETZ en a retrouvé 22 cas sur 24, soit 90 % (53). Elles siègent habituellement dans la région sus-sellaire, parfois rétro- ou intra-sellaire. Certaines ne sont visibles d'ailleurs que sur des tomographies. Leur volume est variable en effet. Les calcifications peuvent être intra-tumorales, siégeant dans la partie charnue du cranio-pharyngiome et prenant des aspects variables; essentiellement petits grains calcaires groupés en amas plus ou moins denses, "en volutes de fumée". Ces amas peuvent être nodulaires. Dans d'autres cas, elles sont périkystiques, se présentant comme de fines lignes régulièrement curvilignes, "en coquille d'oeuf". On peut voir des calcifications mixtes associant les deux.

Dans nos cas, nous avons décelé des calcifications de façon formelle dans 6 cas (n° 1, 2, 5, 6, 7 et 8) tandis que la probabilité était grande pour l'observation n° 4.

c/ - Les modifications de la selle turcique : elles se rencontrent dans les différents types de tumeur. La selle est agrandie dans tous

ses diamètres, surtout dans le diamètre antéro-postérieur. Le développement de la tumeur est souvent asymétrique, provoquant des agrandissements irréguliers à prédominance unilatérale, d'où formation d'un double contour. Agrandie dans son volume, la selle est souvent, aussi, érodée au niveau de la lame quadrilatère et des clinoides postérieures et antérieures. Le plancher peut être abaissé, refoulé et usé.

Dans le cas d'un adénome chromophile, on obtient une selle ballonnée caractéristique.

Le gliome du chiasma donne un aspect en gourde ou en oméga, avec agrandissement des trous optiques.

Le pinéalome ectopique va lui aussi entraîner des altérations de la selle dans 1/3 des cas, avec parfois présence de calcifications pinéales.

Des modifications furent retrouvées dès le début, dans 10 observations sur 12. Seules, les observations n° 9 et 10 ont montré, l'une, une selle à la limite de la normale, l'autre, une selle normale, lors du premier examen.

Mais la selle peut être normale sur des clichés standards et apparaître augmentée sur des tomographies. Que ce soit pour rechercher des calcifications ou des modifications de la selle, les tomographies sont indispensables dans tous les cas, de face et de profil.

De face, 3 coupes sont nécessaires, l'une médiane appréciant le tubercule de la selle, les 2 autres latérales, à 1 cm de la ligne médiane, passant de chaque côté par les apophyses clinoides.

Sur le profil, la coupe antérieure passera par le tubercule, la coupe postérieure par la lame quadrilatère et la coupe médiane par le fond de la selle.

Cependant, même sur des tomographies, l'étude de la selle est délicate dans les premiers temps d'évolution de la tumeur. Il va donc falloir insister sur l'intérêt majeur des examens neuroradiologiques.

2°/ Les examens neuroradiologiques proprement dits :

a/ - La pneumoencéphalographie : elle garde une place de choix mais elle a des limites, en cas de visualisation imparfaite du troisième ventricule.

b/ - Aussi, la cisternographie gazeuse avec tomographies et la ventriculographie par contraste positif sont-ils de bien meilleurs examens.

La cisternographie montrera les différents prolongements de la tumeur en avant, latéralement et en arrière.

La ventriculographie sera surtout d'un grand intérêt pour visualiser le 3ème ventricule mettant en évidence, soit une empreinte avec amputation des récessus antéro-inférieurs, soit une saillie importante de la tumeur dans la lumière du 3ème ventricule pouvant la réduire à une petite bande gazeuse supérieure. L'aqueduc de Sylvius et le 4ème ventricule peuvent être refoulés en arrière par un prolongement pré-pédonculaire.

La cisternographie ne donne cependant pas toujours des résultats dans les cas de crâniopharyngiomes, ceux-ci pouvant obstruer complètement la citerne chiasmatique. De plus, il y a possibilité de passage latéral de l'air et malgré les tomographies, il est parfois délicat de se faire une idée exacte des dimensions de la lésion.

La ventriculographie elle-même s'est montrée insuffisante. Elle garde une indication en cas d'hypertension intracrânienne.

c/ - Sinon, elle a été détrônée par l'encéphalographie fractionnée, qui est devenue la méthode incontestée, donnant des renseignements sur la néo-formation, le sens de l'expansion pré ou rétro-chiasmatique, avec des précisions d'autant plus grandes que les lésions sont moins évoluées, et il faut l'envisager à la moindre suspicion.

Nous avons pratiqué les examens neuroradiologiques chez nos 12 malades et 10 ont été positifs dès le premier examen. Pour les observations n° 9 et 10, par contre, la première exploration a été négative et s'est positivée lors de la 2ème hospitalisation.

Quelle que soit la méthode, les problèmes d'interprétation des images sont plus ou moins ardues. Il ne faut pas se contenter d'à peu près. Le moindre doute doit faire reprendre les investigations. Dans certaines tumeurs à évolution lente, la première exploration peut être négative et il faut savoir répéter les examens, après un certain délai. Ainsi, nous aurions dû le faire dans un délai de 6 mois, après le premier examen, pour nos observations n° 9 et 10.

E/ Quant à l'artériographie :

Elle a souvent déçu. Par le déplacement des artères, on pourra apprécier le volume de la tumeur et son expansion, soit en dehors vers le sinus caverneux, soit vers le haut.

Dans nos cas, elle a cependant donné de bons résultats : nous avons pratiqué 6 artériographies (n° 1, 4, 6, 9, 10 et 12) ; elles furent positives dans les observations n° 1, 4, 6 et 12. Elle resta négative dans le cas n° 9. Dans l'observation n° 10, la première artériographie pratiquée fut négative, pour se positiver au deuxième examen.

A l'issue de ces différents examens complémentaires, le diagnostic positif de tumeur hypothalamo-hypophysaire devrait être posé. Pourtant, nous l'avons signalé au long de ces dernières pages, certaines explorations restent négatives au début de l'évolution de la tumeur. Il est parfois très difficile de trancher le problème, et nous allons nous en rendre compte en étudiant de façon plus approfondie les observations n° 9 et 10, ce qui nous permettra d'évoquer les diagnostics différentiels à éliminer.

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

A/ Discussion diagnostique à propos des observations n° 9 et 10 :

1. - Observation n° 9 :

Christine était âgée de 13 ans et demi, lors de sa première hospitalisation, le 13 mars 1969, pour un retard staturo-pondéral et une polydipsie. La croissance a été lente, mais régulière jusqu'à l'âge de 10 ans (taille 125 cm - poids 23 kg). Puis l'on a noté une cassure nette de la courbe staturo-pondérale (à 13 ans et demi, taille 128,5 cm - poids 24,5 kg). En 1967 était apparu un syndrome polyuro-polydipsique. L'enfant était restée impubère. Des troubles caractériels se superposaient au tableau clinique. Une épreuve de restriction hydrique, très bien tolérée, permettait de s'orienter vers une potomanie. Par contre, divers examens ont montré une insuffisance anté-hypophysaire :

- Age osseux : 10 ans,
- Opsiurie,
- Dosages hormonaux un peu inférieurs à la normale (Cf tableau).

Les examens d'intérêt étiologique : fond de l'oeil, champ visuel, radiographie de la selle turcique, encéphalographie gazeuse, tous normaux, n'avaient pas orienté vers une cause tumorale.

L'enfant a quitté le service le 4 avril 1969 avec un traitement hormonal substitutif qui a permis un petit développement mammaire et l'apparition de règles.

Mais la persistance de gros troubles caractériels (crises d'agitation excito-motrice, anorexie majeure) ont entraîné l'hospitalisation en milieu psychiatrique en octobre 1969. A ce moment, l'apparition de vomissements a motivé un nouveau bilan : stase papillaire bilatérale, selle turcique à la limite de la normale, grosse dilatation ventriculaire bilatérale à la ventriculographie, avec absence d'injection du 3ème ventricule.

L'intervention, le 14 octobre 1969, a montré une tumeur infiltrant les parois du 3ème ventricule, histologiquement inclassable, mais de nature maligne ; l'exérèse étant impossible, la cobaltothérapie a été utilisée seule.

L'enfant est décédée le 28 novembre 1969.

Ainsi, plusieurs problèmes se sont posés :

- Le syndrome polyuro-polydipsique posait celui d'un diabète insipide ou d'une potomanie ;
- Le retard staturo-pondéral avec cassure de la courbe de croissance à l'âge de 10 ans orientait vers une origine hypothalamo-hypophysaire mais, si les examens biologiques pratiqués (17 céto - 17 OH - FSH) montraient un déficit, les épreuves neuroradiologiques étaient normales ;
- Enfin, des troubles caractériels importants ont entraîné une hospitalisation en psychiatrie.

C'est dire combien le diagnostic est souvent difficile à cerner, certains troubles venant plutôt l'égarer qu'aider à son établissement. Et cela montre également que, devant le doute d'une cause hypothalamo-hypophysaire qui nous était venu, nous aurions dû demander que les examens neuroradiologiques soient renouvelés. Il ne faut jamais avoir peur de recommencer les investigations, après un certain délai, lorsque ce doute persiste.

2. - L'observation n° 10 appuie en cette faveur également .

Bernadette était âgée de 12 ans et demi lors de sa première hospitalisation, le 27 septembre 1967, pour une polyurie-polydipsie évoluant depuis le mois de juin 1967. Ce syndrome paraissait secondaire à un choc affectif et avait fait évoquer le diagnostic de potomanie ayant induit un diabète insipide (épreuve de la soif mal tolérée, test de Carter-Robins positif). A cette époque, le développement staturo-pondéral était normal : taille 132 cm - poids 29 kgs. Le reste du bilan hypophysaire était normal : la selle turcique était radiologiquement normale, l'électroencéphalogramme sans grande particularité. Une tentative de déconditionnement (post-hypophyse : 2 U tous les jours pendant quelques jours, puis arrêt) a échoué et il a fallu une nouvelle hospitalisation 2 mois après, pour une polydipsie majeure et des troubles caractériels très importants. Un nouveau bilan endocrinien complet était normal en dehors de l'insuffisance post-hypophysaire. Le fond de l'oeil et le champ visuel étaient normaux. Une encéphalographie gazeuse semblait normale, encore que l'on n'ait pas eu une visualisation parfaite du 3ème ventricule.

Le traitement entrepris (reprise de la post-hypophyse associée au Diabinèse) avait permis une réduction considérable de la diurèse ; on obtenait une concentration urinaire à 1.028. Au bout d'un mois, on pouvait arrêter la post-hypophyse en maintenant le Diabinèse, sans noter de rechute, puis l'enfant quittait le service et nous n'avons pas eu de nouvelles pendant 2 ans.

En octobre 1969, une baisse brutale de l'acuité visuelle a motivé une nouvelle hospitalisation dans le service de neuro-chirurgie, où nous avons revu cette enfant. Au cours de ces deux années, la diurèse et la soif étaient restées normales même après l'arrêt du Diabinèse, mais les troubles caractériels s'étaient majorés, on avait noté l'apparition d'une boulimie avec obésité, alors que la croissance staturale avait marqué un net fléchissement (taille 136 cm). L'enfant était restée impubère.

Les examens complémentaires ont alors orienté très vite le diagnostic vers celui d'une tumeur du plancher du 3ème ventricule : atrophie optique bilatérale, quadranopsie bitemporale inférieure, encéphalographie gazeuse typique.

Une ponction biopsie au trocart de Martel a fait évoquer un pinnéalome ectopique. L'abstention opératoire a été décidée et la cobalthérapie instituée. Bernadette a été revue le 13 avril 1970, deux mois et demi

TABLEAU I : Signes au début de l'évolution

NOMS	AGE	Infantile nanisme	Polyuro polydipsie	Appétit	Psy- chiatric	Epreuve de la soif	Carter Robins	Opsurle	Hormones	FO. Champ visuel	Neuro- radiologie
N° 9 Christine N...	13 ans 1/2	+	+	Normal	+	Bien tolérée	-	+	17 céto = 1 mg par 24 h 17 OH = 0,5 mg FSH < 3US	Normaux	Examens normaux
N° 10 Bernadette P	12 ans 1/2	0	+	Normal	+	Mal tolérée	+	0	Taux normaux	Normaux	Réserves sur IIIe ventricule

TABLEAU II : Signes de fin d'évolution

N° 9 Christine N	14 ans	+	0	Ano- rexie	++	0	0	+	0	Enorme stase papillaire bilatérale	Selle turcique à la limite de la normale. Ven- tric grosse di- latation bilaté- rale. Le IIIe vent. ne s'in- jecte pas. Ar- tériio. normale
N° 10 Bernadette P	15 ans	+	0	Boulimie	+	0	0	+	0	VOD : 1/10e VOG : 1/20e atrophie op- tique tempo- rale bilaté- rale Quadrianop- sie bitempo- rale infé- rieure	On conclue à une tumeur du plancher du IIIe ventricule

après la fin de son traitement cobaltothérapique. Elle avait moins soif, urinait moins souvent, ne se levant qu'une fois par nuit. On notait une tendance à l'hypersomnie, alors qu'elle dormait mal auparavant. Son état visuel s'était aggravé, en particulier le champ visuel s'était rétréci et l'atrophie optique s'était étendue à toute la papille des deux côtés. Elle se plaignait de céphalées, surtout orbito-temporales droites. La taille était de 137 cm (+ 1 cm), le poids de 35 kg (- 6 kg). L'impubérisme était toujours aussi total. Elle présentait une inappétence marquée et elle avait toujours aussi mauvais caractère.

Là encore, par conséquent, nous avons rencontré des difficultés de diagnostic. Des troubles caractériels, des troubles de l'appétit pouvaient égarer. L'insuffisance anté-hypophysaire qui s'est rajoutée au cours de l'évolution de la tumeur est venue masquer le diabète insipide. Et nous avons le regret de n'avoir pas répéter plus rapidement les examens neuro-radiologiques, encore qu'un diagnostic précoce n'eût peut-être pas modifier le pronostic d'ensemble.

B/ Ces deux observations nous ont montré certains diagnostics différentiels à évoquer :

- Devant un syndrome polyuro-polydipsique, éliminer une cause rénale, et, quand on est sûr d'une cause centrale, différencier potomanie et diabète insipide.
- Le nanisme fera évoquer toutes les autres causes de retard statural. Le caractère harmonieux éliminera déjà les nanisme osseux, les endocrinopathies, les retards rencontrés dans les maladies nutritionnelles et métaboliques. Mais il faudra rechercher un simple nanisme constitutionnel.
- Chaque déficit endocrinien demandera des examens complémentaires pour éliminer une atteinte de la glande correspondante.
- Enfin, les troubles du comportement ne doivent pas faire immédiatement orienter les malades vers un service de psychiatrie, et l'on doit, au moindre doute, pousser les investigations.

Nous venons de voir les différents examens complémentaires à pratiquer devant une suspicion de tumeur hypothalamo-hypophysaire. Cependant, tous ne sont pas toujours réalisables. En particulier, l'importance des signes visuels constatés, la présence d'une hypertension intracrânienne, vont nécessiter une intervention rapide de décompression et l'on n'aura pas le temps de mettre en route toutes les investigations décrites.

Celles-ci seront réservées aux cas dans lesquels n'existent que des signes endocriniens ; là, on pourra se permettre de faire un bilan complet, parfois même faudra-t-il attendre quelques mois pour suivre l'évolution et répéter les examens.

En cas d'urgence, par contre, seuls quelques examens seront à envisager. Sur le plan endocrinien qui nous intéresse, deux grands symptômes devront être recherchés obligatoirement : le diabète insipide et l'insuffisance surrénale, car la compensation des troubles qu'ils entraînent est absolument indispensable avant d'envisager une intervention, si l'on ne veut pas s'exposer à des risques graves.

Mais, pour ces deux symptômes, il n'est pas non plus question de mener toutes les explorations :

- L'étude d'une courbe de diurèse avec calcul des densités urinaires, une épreuve de clearance de l'eau libre seront suffisantes pour établir l'existence d'un diabète insipide ;
- L'insuffisance surrénale sera mise en évidence par un dosage des 17 OH et des 17 cétostéroïdes, avant et après utilisation de métopirone ;
- Si l'insuffisance surrénale a masqué le diabète insipide créant une opsiurie, lors de la compensation par l'hydrocortisone, le diabète insipide sera révélé : il faut donc mesurer la diurèse et la clearance de l'eau libre avant et après hydrocortisone ;
- Les autres déficits endocriniens ont nettement moins d'importance avant l'intervention et feront l'objet d'une investigation biologique en post-opératoire.

Nous pouvons ainsi proposer un protocole d'examen :

- Devant un tableau endocrinien pur :
 - Examen clinique du malade,
 - Examen oculaire,

- . Bilan endocrinien complet,
- . Examens neuroradiologiques complets,
- . Electroencéphalogramme,
- . Artériographie, si nécessaire.

- Par contre, lorsque l'interrogatoire et le bilan ophtalmologique auront révélé une hypertension intracrânienne : il s'agira seulement de déceler la topographie de la tumeur par un bilan neuroradiologique complet, et de se contenter, du point de vue endocrinien, d'une exploration sur le plan hydrique et surrénalien, dans le minimum de temps.

A l'issue de ces explorations, une thérapeutique pourra être envisagée, puis nous essayerons de préciser le pronostic..

-:-

THERAPEUTIQUE A ENVISAGER

=====

La découverte d'une tumeur hypothalamo-hypophysaire implique une décision thérapeutique qui doit être immédiate.

Trois techniques peuvent être employées :

- La chirurgie, qui reste la plus utilisée, soit par voie trans-sphénoïdale, qui est la plus bénigne, mais présente un caractère un peu aveugle, soit par voie sous-frontale, qui est la plus pratiquée dans le crâniopharyngiome. La chirurgie reste le traitement le meilleur lorsque l'état visuel est en jeu.
- La radiothérapie trans-cutanée : on emploie un super voltage (télécobaltothérapie ou bétatron) à des doses entre 3 000 et 5 000 Rads, et ce, pendant 4 à 6 semaines maximum.
- Enfin, la méthode mixte, associant chirurgie + radiothérapie, semble donner des résultats supérieurs aux deux méthodes employées seules.

Ces méthodes présentent des risques à connaître et à prévenir si possible :

- La radiothérapie donne peu de risque d'hypopituitarisme secondaire, mais il faut envisager le danger d'une radio nécrose cérébrale, détruisant l'hypothalamus, le chiasma, les nerfs optiques. Il faut donc bien calculer la dose.
- La chirurgie, quant à elle, pose le problème des troubles endocriniens, que ce soit en pré, per ou post-opératoire, et ce sont ces derniers qui nous intéressent dans le cadre de notre étude. Un traitement hormonal complémentaire doit en effet être institué.

I - Traitement pré-opératoire et post-opératoire

Comme nous l'avons vu, un déficit endocrinien est à rechercher de façon obligatoire avant l'intervention : l'insuffisance surrénale. Il faut être en mesure d'éviter l'insuffisance surrénale aiguë, qui fut pendant longtemps la grande cause des décès opératoires

Aussi, prévient-on systématiquement ce risque par l'emploi, la veille de l'intervention, de cortisone ou hydrocortisone à la dose : 25 à 50 mgs matin et soir, et le matin de l'intervention : 25 à 50 mgs répétés toutes les 6 heures. On poursuit cette thérapeutique pendant plusieurs jours, à dose dégressive (en général 10 à 15 jours). Si un diabète insipide existe en pré-opératoire, ou est révélé par la cortisone, il est évident qu'il faudra le corriger par des injections de post-hypophyse

On pourra également équilibrer le malade sur le plan thyroïdien (L ou dl triiodothyronine, qui ne sature pas le malade en iode et permet le contrôle ultérieur de la fonction thyroïdienne) si cela s'avère nécessaire.

Mais c'est surtout en post-opératoire que le diabète insipide va poser des problèmes, car il est quasi constant (toujours pour MATSON et CRIGLER). Les déficits endocriniens antéhypophysaires vont également être bien souvent aggravés et vont nécessiter un traitement substitutif.

II - Difficultés post-opératoires

A/ Les polyuries :

- Polyurie transitoire : elle peut survenir pendant 2, 3 jours, modérée, avec une osmolarité urinaire qui reste relativement élevée et une densité urinaire autour de 1 010, 1 012. Elle est expliquée parfois, soit par des perfusions per-opératoires de mannitol ou d'urée, soit par une insuffisance surrénale avec natriurèse importante. Bien souvent, la pathogénie est obscure, mal expliquée par l'effet de la cortisone sur la diurèse.

- Diabète insipide : on a ici une osmolarité basse et une densité toujours inférieure à 1 004 - 1 005, avec des urines abondantes et très claires. Le diabète insipide est dû à une atteinte organique ou fonctionnelle du système supra-optico-hypophysaire responsable de la sécrétion

d'hormone antidiurétique. Le degré du diabète insipide sera fonction des lésions de la tige pituitaire et des noyaux du 3ème ventricule. Il peut se manifester sur la table d'opération (d'où nécessité de la mise en place d'une sonde avant) ou plus tardivement vers le 5ème jour.

RANDALL en distingue trois types :

- Premier type dit transitoire : apparaît dans les quatre premiers jours, dure de un à six jours, puis disparaît définitivement. Il est dû à une inhibition fonctionnelle passagère de la sécrétion d'ADH, en rapport avec le traumatisme opératoire.
- Type immédiat et définitif : il apparaît également dans les quatre à cinq premiers jours et persiste. Il provient d'une lésion massive de tout le système supra-optico-hypophysaire.
- Type triphasique : identique à l'expérience de section de la tige pituitaire, avec destruction des noyaux du 3ème ventricule, tout en laissant en place le lobe postérieur :
 - . Polyurie initiale dès le premier, deuxième jour, durant un à cinq ou six jours, voire dix jours, liée à la dénervation du lobe postérieur,
 - . Interphase où la diurèse revient sensiblement à la normale ou un peu au dessus, durant un à cinq jours : il s'agit de la dégénérescence du lobe postérieur qui libère alors son stock d'ADH,
 - . Diabète insipide définitif entre le 5ème et le 10ème jour.

Cette complication majeure dans les suites opératoires demande donc une surveillance de la diurèse - toutes les 3 heures. Il faut compenser soit par un apport buccal ou veineux seulement, soit par de la post-hypophysaire en plus. Une courbe de poids journalière doit être établie.

Car deux accidents sont possibles :

- Sous-compensation : déshydratation globale, agitation, soif intense, pli cutané persistant, fièvre à 40°, tachycardie avec hypotension, hypertonie plasmatique avec hypernatrémie parfois considérable. Si l'hypernatrémie est importante et persistante, on pourra voir des convulsions, des

comas, des lésions neurologiques graves : hématomes sous-duraux, hémorragies du tronc ou du parenchyme cérébral.

Le traitement consiste en un apport d'eau, de post-hypophyse et l'exclusion de tout apport sodé.

- Sur-compensation : elle est plus fréquente, car on prescrit systématiquement de la post-hypophyse. On a donc une hyperhydratation globale entraînant une intoxication par l'eau : nausées, vomissements, céphalées, somnolence, souvent convulsions. La prise de poids est nette. On a une hypotonie plasmatique avec hyponatrémie plus ou moins sévère.

Il faut ici faire une diète hydrique, arrêter la post-hypophyse et prescrire un apport sodé.

Dans les crâniopharyngiomes, se surajoutent parfois des désordres hypothalamiques neuro-végétatifs et métaboliques entraînant une hypernatrémie neurogène : il existe une hyper-chloronatrémie et une adipsie succédant généralement à un diabète insipide modéré. Dans ce cas, on a un amaigrissement sans signes cliniques de déshydratation, un dérèglement neurovégétatif. L'azotémie et la glycémie augmentent. La kaliémie est normale, la diurèse faible, modérément hypertonique, la natriurèse est conservée. Ce tableau s'oppose donc à celui d'une hypernatrémie secondaire. Le mécanisme est hypothétique. La déshydratation progressive affectant les secteurs interstitiels et cellulaires pourrait être due, soit à une adipsie avec lésion du centre de la soif chez un malade conscient, soit à un apport insuffisant de liquide en post-opératoire chez un malade ne paraissant pas déshydraté et dont la fontemusculaire masque la déshydratation.

Le traitement consiste en une réhydratation massive (soit eau pure par sonde gastrique, soit perfusions de sorbitol isotonique), extrait post-hypophysaire, potassium et hydrocortisone. Il faut passer 5 à 6 litres par jour. Parfois, des oedèmes apparaissent, avant la reprise d'une diurèse abondante et riche en sodium.

Les doses de post-hypophyse employées sont de 5 à 15 U/jour en per et post-opératoire immédiat. Dans les suites plus lointaines, si le diabète insipide persiste, on utilise en général 5 U/jour ou tous les deux jours.

Au point de vue hydrique, il faut ajuster le bilan sur les pertes liquidiennes, en particulier la diurèse : bilan des entrées et des sorties toutes les 3 heures. On vérifie également la densité et la glycosurie toutes les 3 heures, tandis que l'osmolarité et le ionogramme urinaire sont contrôlés tous les jours. La pesée doit être quotidienne. Le ionogramme sanguin doit être fait souvent.

En post-opératoire, on peut également utiliser l'arginine vasopressine, en injection intra-veineuse à dose physiologique, ce qui permet de contrôler avec précision et souplesse la polyurie. On peut utiliser 0,025 m U/kg/mn en adaptant toutes les 4 ou 6 heures l'apport hydrique sur la diurèse de la période précédente (93).

B/ L'insuffisance surrénale aiguë : est devenue beaucoup plus rare depuis l'exploration de la fonction surrénale avant l'intervention, et la prescription systématique, pré, per et post-opératoire de cortisone. Il ne faut cependant pas la supprimer trop tôt, même si les suites sont bonnes, car c'est à ce moment-là que l'insuffisance surrénale aiguë s'installera.

C/ D'autres complications peuvent se voir : ulcères aigus, hémorragies digestives, accidents respiratoires (OAP), troubles du rythme, grands dérèglements thermiques, perturbations brutales de la conscience.

Ils sont rares et difficiles à prévoir.

Ce qui importe donc est de contrôler à tout moment le diabète insipide et la fonction surrénale.

Nous n'avons pas eu de problèmes particuliers dans nos 12 cas en post-opératoire.

Mais les suites immédiates ne sont pas les seules à poser des problèmes. L'intervention aggrave le plus souvent l'insuffisance antéhypophysaire, et il va falloir établir un bilan endocrinien post-opératoire, pour mettre en oeuvre la thérapeutique substitutive.

III - Traitement substitutif de l'insuffisance hypophysaire post-opératoire

L'intervention modifie le plus souvent la physionomie endocrinienne, en l'aggravant malheureusement.

A/ C'est ainsi que le diabète insipide, qui apparaît dans les premiers jours de l'intervention, va souvent être définitif : nous avons vu qu'il était favorablement influencé par la post-hypophyse à la dose de 5 U/jour ou tous les deux jours.

MATHIEU (64) propose également la solution huileuse de vasopressine, administrée par voie intramusculaire à la dose de 1 demi-millilitre chez le nourrisson, un millilitre chez l'enfant plus grand. La dose utile, ainsi que le rythme des injections (tous les jours ou tous les deux jours), sont appréciés par tâtonnement autour de cette posologie moyenne, en étudiant la densité des urines. Citons encore : les diurétiques Thiazidiques, l'acide éthacrinique, comme thérapeutique d'appoint. Quant au chlorpropamide, il est administré à la dose de 500 mg par m². Son mécanisme d'action est encore mal précisé. Il est probable qu'il agit en potentialisant et en prolongeant l'action de la vasopressine.

B/ Le gros problème à régler chez ces enfants, va être la croissance. La grande acquisition de ces dernières années a été la commercialisation de l'hormone de croissance, qui reste cependant un produit rare et cher. PRADER utilise 2 mg/m² de surface corporelle au minimum (71-72), RABEN préconise 1 mg, 3 fois par semaine, si le poids de l'enfant est inférieur à 20 kgs, sinon 2 mg à 4 mg.

La plupart des auteurs sont d'accord actuellement sur la posologie optimale de 2 à 5 mg par injection trois fois par semaine, pendant un à deux mois, puis arrêt thérapeutique de un à deux mois également.

Certains font des cures continues. D'autres, comme HENNEMANN, des cures de 15 jours par mois.

On obtient un bilan positif en phosphore et en azote, puis en calcium.

La vitesse de croissance peut atteindre 4 à 5 cm par semestre, au lieu de 1 à 2 cm avant le traitement. La maturation osseuse subit une accélération parallèle. Malheureusement, après un à deux ans de traitement, le plus souvent, parfois même après un temps plus court, l'effet de l'hormone paraît s'épuiser, la croissance se ralentit et tend à revenir à son rythme antérieur, ce qui semble dû à l'apparition d'anticorps. Chez certains, l'hormone de croissance est d'emblée inefficace.

On a pu employer les androgènes ou de préférence les anabolisants de synthèse pour stimuler la croissance : dans certains cas, elle reprend à une vitesse égale ou presque à celle due à l'hormone de croissance. Mais on a un risque d'accélération plus rapide de la maturation osseuse, aussi faut-il une surveillance attentive de l'ossification.

Cependant, JOB (91), cite le cas d'enfants chez qui la seule intervention avec ablation de la tumeur a permis une accélération de la croissance, qui dépassait 3 cm par semestre, bien que le taux d'hormone de croissance reste très faible ou indosable. Il préconise donc une période de surveillance d'au moins une année avant que soit entrepris un traitement visant à accélérer la croissance.

C/ L'insuffisance thyroïdienne est fréquente, beaucoup plus qu'avant l'intervention. Sur les 24 observations de LAMBETZ (53), vingt ont fait l'objet d'une étude en post-opératoire : 12 avaient une hypothyroïdie cliniquement apparente et biologiquement confirmée, 2 présentaient des signes biologiques seulement. Les symptômes apparaissent 2 à 6 mois après l'intervention et restent toujours discrets. Ils se réduisent à des modifications de la peau (légèrement infiltrée, de teinte cireuse et de consistance parfois sèche) et du comportement (enfant un peu trop calme). Jamais ils ne deviennent ceux d'un myxoedème véritable. Les signes biologiques plus précoces peuvent être décelés, parfois dès le 2ème mois après l'intervention, et sont eux aussi discrets. Le traitement de l'insuffisance thyroïdienne par la poudre de thyroïde, la thyroxine ou la tri-iodo-thyronine, est à employer de préférence à la thyroïdienne elle-même. La tri-iodo-thyronine est à conseiller cependant, car elle a une action très brève. Il suffit généralement de doses faibles (4 à 8 cg) pour obtenir une correction cliniquement et biologiquement satisfaisante. Le contrôle se fait par le réflexogramme achilléen. On obtient également une augmentation de croissance de 6 à 7 cm la première année. Il y a potentialisation avec l'hormone de croissance.

D/ L'insuffisance corticotrope est presque constante. Elle paraît permanente au cours des mois et des années qui suivent l'intervention. Une corticothérapie permanente paraît donc souhaitable, car tout enfant opéré risque, à l'occasion d'une infection ou d'un traumatisme, de constituer très rapidement une insuffisance surrénale aiguë très grave. Mais on sait que la corticothérapie, même à doses dites physiologiques de 15 à 20 mg/jour, peut empêcher toute croissance et annuler les effets de l'hormone de croissance.

Aussi, peut-on s'abstenir d'une corticothérapie continue en insistant, par contre, auprès des parents et du médecin traitant, pour qu'une dose d'au moins 60 mg d'hydrocortisone/jour soit administrée en cas d'infection ou de traumatisme.

E/ L'obésité est fréquente après l'intervention, la prise de poids étant rapide dans les 6 mois qui suivent. En général, elle est assez bien contrôlée avec un régime restrictif.

F/ Enfin, l'insuffisance gonadotrope est un gros problème. Le déficit n'est qu'en partie corrigé par l'administration de gonadotrophine chorionique (500 à 2 000 U trois fois par semaine). Cela s'avère peu efficace et non exempt d'inconvénients et ne se justifie que quelques mois dans l'espoir d'obtenir la mise en route d'une fonction génitale temporairement défaillante. Passé ce délai, mieux vaut recourir aux hormones génitales elles-mêmes :

- Chez le garçon, on emploie 10 à 30 mg de méthyltestostérone buccale par jour ou une injection de 250 mg de testostérone retard toutes les deux ou quatre semaines.

- Chez la fille, une oestrogénothérapie continue per os pendant six ou douze mois, associée à une petite dose d'un progestatif de synthèse, pourra entraîner un développement pubertaire suffisant, permettant d'utiliser un traitement discontinu de manière à obtenir des cycles artificiels.

Ainsi, si le diabète insipide et l'insuffisance thyroïdienne peuvent être facilement compensés par un traitement substitutif, le traitement de l'insuffisance corticotrope risque de freiner la croissance, les effets de l'hormone de croissance sont aléatoires, dépendant du temps d'apparition des anticorps, et l'usage des stéroïdes hormonaux ne peut fournir qu'une solution partielle aux problèmes posés par l'impubérisme de ces adolescents.

Nous voyons donc que l'avenir de ces enfants, sur le plan endocrinien, n'est guère satisfaisant, et il devient désastreux quand les signes visuels s'aggravent, entraînant bien souvent une cécité définitive.

Néanmoins, il faudra essayer de respecter ce schéma thérapeutique, pour aboutir au meilleur pronostic possible, pronostic que nous allons essayer de dégager maintenant.

-:-

PRONOSTIC DES ENFANTS OPERES DE TUMEURS
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES
=====

Ce chapitre a été semé pour nous de nombreuses difficultés. En effet, si les auteurs s'intéressent aux signes endocriniens rencontrés, et décrivent les différents examens pratiqués pour aboutir au diagnostic, pratiquement aucun ne semble s'intéresser au pronostic de ces enfants, et il n'y a pas d'article concernant ce sujet, dans la littérature.

Il s'agissait donc d'essayer de dégager un pronostic, d'après nos propres cas. Là encore, nous n'avons réuni que peu d'éléments : la plupart des enfants ne sont pas revenus à la consultation après leur intervention. Nous avons écrit au médecin traitant de 5 de ces enfants ; un seul n'a pas répondu, mais deux n'avaient pas revu leur patient non plus. Nous sommes allés jusqu'à écrire directement aux familles de ceux dont nous ne savions rien, deux familles seulement ont répondu, sur cinq.

Nous allons toutefois tâcher de dégager le pronostic immédiat, puis le pronostic lointain des enfants traités.

I - Pronostic immédiat

La période post-opératoire allant de l'intervention aux quelques semaines qui suivent est cruciale.

C'est la période des complications aiguës, graves, mettant en jeu le pronostic vital, dominée par les polyuries et l'insuffisance surrénale aiguë. Nous avons détaillé ce problème au chapitre "traitement", avant justement d'envisager la thérapeutique à appliquer pour y pallier.

Si l'équilibre hydroélectrolytique est bien obtenu, et si l'intervention est systématiquement encadrée par des injections d'hydrocortisone, l'évolution est le plus souvent simple. La mortalité a donc diminué dans les suites opératoires immédiates. Elle est actuellement due surtout à des

accidents en rapport avec des complications neurologiques, entraînant des troubles de la conscience, des signes neurologiques variés, des signes pulmonaires, cardiaques ou digestifs, ou des perturbations thermiques.

Les dégâts neurologiques majeurs offrent actuellement malheureusement, peu de solutions. Nous avons à déplorer deux décès en post-opératoire : des troubles de la conscience sont survenus dans l'observation n° 9, tandis qu'il y a eu une récurrence de l'hypertension intracrânienne dans le cas n° 7.

II - Pronostic lointain

A/ La mortalité :

Elle est encore lourde, variant de 15 à 25 % selon les statistiques. Pour notre part, nous comptons 3 décès dans les années qui ont suivi l'intervention, en dehors des deux décès post-opératoires signalés. Il s'agissait vraisemblablement de récurrences tumorales.

B/ Les récurrences :

En effet, elles sont le risque essentiel en cas d'exérèse incomplète, surtout dans les cas de crâniopharyngiomes, essentiellement dans les deux années suivant l'intervention. Nous avons noté deux récurrences dans l'observation n° 2, la dernière ayant été fatale, tandis que le cas n° 1 a déjà présenté 3 récurrences. Il y a eu une récurrence dans le cas n° 12, décédé également.

Ces récurrences se traduisent par la réapparition ou l'accentuation des signes oculaires, ou par des signes neurologiques d'hypertension intracrânienne, jamais par des signes endocriniens.

C/ L'insuffisance hypophysaire :

Elle est constante, mais nous avons vu qu'elle pouvait en partie, être compensée, l'infantilo-nanisme restant le problème le plus difficile à résoudre. Il persistait chez les 5 enfants que nous avons pu suivre sur ce plan. (Observations n° 1, 2, 5, 6 et 10) s'aggravant même dans les observations n° 5 (- 4 DS à - 6 DS) et n° 6 (- 3 DS à 11 ans, - 4 DS à 17 ans, - 5 DS à 19 ans). Un médecin par contre nous a signalé que son malade aurait eu un démarrage statural notable, mais c'est le seul renseignement que nous ayons eu (n° 3).

D/ L'état visuel reste le plus préoccupant :

L'aggravation des signes visuels ont annoncé les récédives des cas n° 2 et 12 décédés. Le cas n° 6 décédé également, avait une vision de l'oeil droit à 1/10e.

La radiothérapie n'avait nullement amélioré la vision de l'enfant n° 11, dont nous n'avons pas de nouvelles.

Enfin, la jeune Noëlle V... (n° 1) est totalement aveugle et l'état de Bernadette P..., qui avait une vision de l'oeil droit à 1/10e, de l'oeil gauche à 1/20e, avec atrophie optique temporale bilatérale et quadrantsie bitemporale inférieure s'est encore aggravé, en particulier en ce qui concerne le champ visuel et l'atrophie optique.

C'est dire combien l'importance des signes visuels persistant après l'intervention doit nous inciter à découvrir le diagnostic au plus tôt, avant une trop grande évolution de ceux-ci.

E/ Nous signalons enfin, parmi nos cas, une hémiplégie gauche, depuis l'intervention, l'enfant n'avalant que du liquide et étant grabataire (n° 5).

F/ Un seul cas semble favorable pour l'instant, si ce n'est l'existence d'un infantilo-nanisme (125 cm - impubère à 15 ans). Il n'a aucun signe visuel et est en classe de 4e, où il suit avec difficulté cependant.

Cinq décès, sept enfants qui seraient vivants, mais nous ne savons rien pour trois d'entre eux. Sur les quatre suivis :

- 2 aveugles,
- 1 hémiplégique et grabataire,
- 1 seul cas favorable pour l'instant.

Ce résumé de la situation semble donc assez parlant. L'avenir des enfants opérés de tumeurs hypothalamo-hypophysaires est pour l'instant dramatique, et ce n'est qu'au prix d'un diagnostic précoce, évitant le maximum de signes visuels, et d'une thérapeutique pré, per et post-opératoire correctement menée, que nous pourrions peut-être l'améliorer.

C O N C L U S I O N S

=====

Nous rapportons dans ce travail, douze observations de tumeurs hypothalamo-hypophysaires chez l'enfant.

Après un bref rappel anatomique et physiologique, nous reprenons, en comparant nos observations à celles de la littérature, l'étude des divers syndromes endocriniens rencontrés.

Tantôt au premier plan, ils sont ailleurs peu manifestes, masqués par un tableau d'hypertension intracrânienne ou des signes ophtalmologiques.

Ces syndromes endocriniens sont plus ou moins richement associés en fonction de la variété et du volume de la tumeur.

Nous soulignons donc la nécessité absolue d'un bilan endocrinien clinique et surtout biologique, sinon complet, du moins étendu, car portant sur les diverses fonctions hypothalamo-hypophysaires.

Un tel bilan aide parfois au diagnostic, très difficile dans certains cas, et nous détaillons deux observations d'allure trompeuse en raison de troubles du comportement associés.

Ce bilan est également nécessaire sur le plan thérapeutique et nous insistons sur la particulière obligation d'évaluer, avant toute intervention, les fonctions anti-diurétique et cortico-surrénalienne.

Ce bilan, enfin, doit tenir compte de l'urgence opératoire, et, selon le cas, un certain nombre d'épreuves seront choisies en priorité, les autres étant effectuées dans la période post-opératoire.

Les données de la littérature et l'étude de nos 12 dossiers ne permettent pas d'être optimistes, quant au pronostic de l'affection.

La mortalité immédiate est de 16,6 % dans nos cas, de 15 à 25 % selon les statistiques.

Le pronostic ultérieur est sévère, car il faut compter avec les récidives, les séquelles visuelles; l'infantilo-nanisme.

Rares sont les travaux de la littérature qui précisent ces points. Dans notre série, et compte tenu du fait que nous n'avons pas toujours pu suivre l'évolution, nous comptons :

- 3 enfants ayant présenté des récidives (Observations n° 1, 2 et 12). 2 enfants sont décédés (n° 2 et 12) ;
- 2 enfants aveugles (cas n° 1 et 10) ;
- 1 enfant hémiplégique et grabataire (cas n° 4) ;
- 5 enfants présentant un infantilo-nanisme (n° 1, 2, 5, 6 et 10). Deux sont décédés (n° 2 et 6) ;
- Il existe un seul cas favorable pour l'instant bien qu'il fasse partie des enfants atteints d'infantilo-nanisme (n° 5).

ooOoo

Vu, le 17 septembre 1971

Le 14 septembre 1971

Le Doyen

Le Président de Thèse

G. MEYNIEL

P. JANNY

* Admis à l'impression
et à l'échange

N° M. 44/71

Le Doyen

Le 21.10.1971

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALBEAUX-FERNET - Tumeurs de l'hypophyse. Cah. Coll. Med. Hôp. Paris.
9 - 513 - 21 - 30 mai 1968.
- 1 bis - ALBEAUX-FERNET - L'hypopituitarisme de l'enfant. Année Endocrinologique. T.XIV, 1962, p. 110.
- 2 - ALBEAUX-FERNET - Les pubertés précoces. Revue du praticien. T. V, 1955,
1er avril, n° 10, pp. 989 à 1 012.
- 3 - Année Endocrinologique - Le nanisme hypophysaire existe-t-il ? T. XII,
1960, p. 135
- 4 - BACH Ch. et Coll. - Puberté précoce avec tumeur du diencephale. Annales
Pédiat., Vol. 16, 2 déc. 1969.
- 5 - BAIN HAVY W. and al - The diencephalic syndrom of early infancy due
to silent brain tumor, wirth special reference to treatment
Pediatrics, vol. 38, n° 3, sept. 1966, pp. 473-482
- 6 - BAUDOIN - Tumeur de l'hypophyse et de la région hypophysaire.
Revue du praticien, III, 1953, 1er déc., n° 31, pp. 2317-2324
- 7 - BERNARD-WEIL - Intérêt de l'évaluation des sécrétions anti-diurétiques
pour le diagnostic de la malignité des tumeurs cérébrales.
Neurochirurgie, Paris, Tome 14, 1968, n° 2, pp. 105 à 110.
- 8 - BLIZZARD and al - Comparative effect of animal Prolactines and human
growth hormone (HGH) in hypopituitary children. J. Clin. Endocr.
26/8, 852-858, 1966.

- 9 - BRISMAN - Inappropriate ADH Secretion with unique featioresin a child with a hypothalamic glioma. Trans. Americ. Neurol. Ass. 94-110-3-1969.
- 10 - BRASEL et col. - An evaluation of seventy-five patients with hypopituitarism beginning in childhood. Am. Journal of Medecine. 38/4, 1965, pp. 484-498.
- 11 - BRUNET - Les difficultés du diagnostic clinique des adénomes hypophysaires chromophobes. La Presse médicale. 75, n° 18, 15 avril 1967.
- 12 - COHEN - Traitement des retards pubertaires de la fille. Gazette Méd. de France. T. 76, n° 2, 15 janvier 1969.
- 13 - COMBOURIEU - Exploration fonctionnelle hypothalamo-hypophysaire. Méd. Infantile, 76e année, n° 8, oct. 1969, pp. 643-656.
- 14 - CRISTIAN - EEG studies in hypophyseal tumours. Electroenceph. Clin. Neurophysiology. 1967-22 : 569.
- 15 - DAIRD et FRANCOIS - Diagnostic des retards pubertaires. Cahiers Méd. Lyonnais. 1969, T. 45, 19, pp. 2083-92.
- 16 - DECOURT et J.L. de GENNES - Traitement des insuffisances antéhypophysaires. Revue Prat. T. XVII, 1967, 1er nov. n° 23, pp. 3989-3999.
- 17 - DECOURT - Classification des syndromes polyuro-polydipsiques. Revue Prat. T. XX, n° 7, 1er mars 1970.
- 18 - DECOURT - Les impubérismes. Rev. Prat. T. V, 1955, 1er avril, n° 10, pp. 989 à 1012.
- 19 - DECOURT et de GENNES - Les ressources thérapeutiques dans les excès de développement statural. R. du Praticien, T. XVI, 1966, 21 avril, n° 12, pp. 1515 à 1526.
- 20 - DECOURT - Obésité et glandes endocrines d'après les données de la clinique. R. Prat. XIV, 1er nov., n° 28, pp. 3505 à 3515.

- 21 - DE GENNES - Effets physiologiques et utilisation clinique de l'hormone de croissance. R. Prat., T. XIII, 1963, 11 juin, n° 11, pp. 2179-2186.
- 22 - DESBOIS - Diagnostic des insuffisances antéhypophysaires de l'enfant et leurs indications thérapeutiques. Med. Infantile, 76e année, n° 8, Octobre 1969, pp. 659-93.
- 23 - FEVRIER P. - Développement sexuel précoce. Acta Endocrinologica (KBH). Suppl. 101, 1965-19.
- 24 - FEVRIER Pierre E. and STONE E.F. - Familial pituitarydimorfism associated with an abnormal sella turcica. Pediatrics. Vol. 43, n° 5, May 1969, pp. 858-865.
- 25 - FINQUEL (Mme) - Adénome chromophile de l'hypophyse chez l'enfant. Thèse Paris 1968.
- 26 - FROHMAN and al. - Studies of growth hormone secretion in children : normal, hypopituitary and constitutionally delayed. J. Clin. Endocrinoly and metabolism, 1967, 27/10 (pp. 1409-1417).
- 27 - GAREIS and al. - Inanition in infants associated with diencephalic neoplasms. Am. J. Dis. Child. Vol. 109. April 1965.
- 28 - GILBERT - DREYFUS - SEBAOUN et coll. - Problèmes posés par le diagnostic d'un diabète insipide. Rev. Prat. T. IX, 1959, 21 juin, n° 18, pp. 1983-85.
- 29 - GILBERT, JAILLARD et coll. - Cachexie du nourrisson par tumeur du tronc cérébral. Arch. Fr. Pédiatrie, T. 22, n° 6, 1965, Juin-juillet.
- 30 - GIRDWOOD and al. - The diencephalic syndrome of early infancy. British J. Radiol. 1969, nov., 42, pp. 847-850.
- 31 - GROVER and al. - Invasive craniopharyngioma. J. Neuro Surg. Psychiat. 1968, 31, pp. 580-82.
- 32 - GUILLEN et HERRERA - Un cas de gigantisme hypophysaire. Revista clinica Espanola. T. 109, n° 4, 31 mai 1968.

- 33 - GUIOT - Par où faut-il aborder l'hypophyse. La Presse Médicale.
28 janvier 1970, 78, n° 5, pp. 209-210.
- 34 - HAMBOURG - Le syndrome d'émaciation diencéphalique. Méd. Infantile,
76e année, n° 8, oct. 69, pp. 709-716.
- 35 - HEKMATPANAH - Pituitary tumors. Surgical Clinics of North America.
Vol. 49, n° 1, Feb. 1969, pp. 163-178.
- 36 - HOEFFEL - Rôle des glandes endocrines dans la croissance osseuse.
Gaz. Méd. de France, 73/1, 1966.
- 37 - HOUDARD - Les tumeurs de l'hypophyse. Cah. Coll. Méd. Hop. Paris,
15 nov. 1966, 7e année, n° 10, pp. 603-611.
- 38 - HUBBLE - Diagnosis of hypopituitarism in childhood. Arch. Dis. Childh.
1967, 42, p. 228-231.
- 39 - HUBER - Ocular symptom of brain tumors. Intern. Opht. Clinics. Summer
1968. Vol. 8, n° 2, pp. 375-407.
- 40 - HUTCHINSON et al. - Sexual precocity due to an intracranial tumor
causing unusual testicular secretion of testosterone. Arch.
Dis. Child. 44, p. 732, 1969.
- 41 - JOB J.C. et LAMBETZ - L'insuffisance hypothalamo-hypophysaire des en-
fants opérés de crâniopharyngiome. Journées Parisiennes de Pé-
diatrie, 1966. Ed. Flammarion.
- 42 - JOB - Les insuffisances antéhypophysaires de l'enfant. Rev. Prat.
T. XVII, 1967, 1er nov. n° 28, pp. 3967 à 3974.
- 43 - JOB et CANHORBE - Précocités et retards pubertaires. Med. Infantile
n° 9, nov. 1967.
- 44 - JOB - Les retards pubertaires. La Méd. Praticienne, 25e année, n° 371,
2e numéro de septembre 1969.
- 45 - JOSS-ROSSI - Diagnosi biologica del nanismo ipofisario. Minerva Pediat.
1966, 18/30, pp. 1811-1818.

- 46 - JUILLARD - Tumeurs et puberté précoce. Méd. et Hygiène. 26e Année, n° 817, 20 mars 1968.
- 47 - KINGLER - Diagnose und Therapie wahl ber hypophysen tumoren. Journal Suisse de Médecine, n° 38, 23 sept. 1967.
- 48 - KOSS et coll. - Tumeurs du III ventricule chez l'enfant. Neurochirurgie Paris, T. 12, 1966, n° 6, pp. 645-652.
- 49 - KRAMER - The value of Radiation therapy por pituitary and parapituitary tumors. Canad. Med. Ass. J. Dec., 14, 1968, Vol. 99, pp. 1120-27.
- 50 - KRAYENBÜHL - Traitement neurochirurgical des tumeurs cérébrales de l'enfance. Minerva Neurochirurgica. Vol 9, n° 4, 1965.
- 51 - LABADIE - Principe antidiurétique et diabète insipide. Rev. Prat. T. IX, 1959, 21 sept., n° 24, pp. 2597-2604.
- 52 - LABASSE - Tumeurs intracrâniennes de l'enfance. Rev. Méd. Liège, Vol. 21, n° 13, 1er juillet 1966.
- 53 - LAMBETZ - Crâniopharyngiome de l'enfant : ses aspects endocriniens. Thèse Paris, 1966.
- 54 - LAZARUS - The investigation of hypopituitarism. Annales of Medecine. Vol. 16, n° 2, May 67.
- 55 - LE BEAU et FONCIN - A propos des tumeurs hypophysaires dites chromophobes. Bull. et Mémoires. Société Méd. Hôp. Paris, 1967, 118/6, (453-493).
- 56 - LINQUETTE et FOURLINNIE - Dosage des hormones antéhypophysaires. Possibilités et intérêts actuels. Rev. Prat. T. XVIII, 1968, 21 février, n° 6, pp. 779-92.
- 57 - LINQUETTE et coll. - Pinéalome ectopique avec insuffisance hypophysaire antérieure, adipsie et hypernatrémie neurogène. Ann. Endocr. Paris, 28 : 39-43. Janv. Fév. 67.

- 58 - MALLET et BROYER - Les soifs pathologiques en pédiatrie. Rev. Prat. T. XV, 1965, n° 18, 21 juin, pp. 2441-50.
- 59 - MALLET et VELIN - Que reste-t-il du syndrome adiposo-génital. Rev. Prat. T. XVIII, n° 30, 21 nov. 1968, pp. 4457-61.
- 60 - MANCIAUX - A propos d'un cas de cachexie diencéphalique du nourrisson. M. Inf. n° 10, Déc. 1964.
- 61 - MARTIN - Pituitary deficiency in patients with pituitary tumours. Australasian Annals of Medicine. Vol. 15, n° 1, Fev. 66.
- 62 - MASON - Clinical aspects of pituitary tumours. Brit. J. Radiol. 1965 - 38, 934-936.
- 63 - MATHE - Diabète insipide. Rev. Prat. VI, 1956, 21 fév., n° 6, pp. 580-94.
- 64 - MATHIEU - Les diabètes insipides du nourrisson et de l'enfant. Rev. Prat., XX, 1970, 1er mars, n° 7, pp. 997-1011.
- 65 - MOE - Hypopituitary dwarfism. Acta Paediatrica Scandinava, 57 : 300-304, 1968.
- 66 - MOLINATTI - Adenoma cromofobo dell' ipofisi in un ragazzo di 15 anni con deficit staturale simulante un nanismo ipofisario. Folia endocrinologica. Mars-avril 1968, Vol. XXI, n° 2.
- 67 - ORSINI - Cachexie par tumeur diencéphalique chez une enfant de trois ans. Etude physiopathologique et discussion nosologique. Diabète. 15 : 57-65 - Janv. Mars 67.
- 68 - PELLET (Mme) et FRANCOIS - Polyuries polydipsies de l'enfant. Méd. Infantile, n° 10. Decembre 1965.
- 69 - PERELMAN - Cachexie diencéphalique. Bilan hormonal. Etude anatomique de l'hypophyse. Ann. Pédiat., Vol. 16, Juin juillet 1969.
- 70 - PLUS : Anatomie et physiologie du système hypothalamo-hypophysaire. Méd. Infantile n° 8, Oct. 1969, pp. 625-642.

- 71 - PRADER and al. - Longteum treatment with human growth hormone (Raben) in small doses. Evaluation of 18 hypopituitary patients. Helvetica Paediatrica Acta. Vol. 22, fasc. 5 Oct. 1967, pp. 423-40.
- 72 - PRADER and al. - The metabolic effect of a small uniform dose of human growth hormone in hypopituitary dwarfs and in control children. Acta Endocrin. (KbH) 1968, 571 (129-135).
- 73 - RACADOT - Introduction histologique à l'étude des tumeurs sécrétantes de l'hypophyse. Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris, 1967, 118/6.
- 74 - ROSENBLOOM - Growth-hormone replacement therapy. American Med. Ass. 1966, 198/4 (364-68).
- 75 - ROUGERIE-FARDEAU - Crâniopharyngiome. 1 volume 1962. Masson Editeur.
- 76 - ROUGERIE - Tumeurs intracrâniennes de l'enfant. R. Prat. 1965, 15, 1245.
- 77 - ROYER - Hormone de croissance d'origine humaine et traitement du nanisme hypothalamo-hypophysaire. Bruxelles Medical, 46e Année, n° 7, 13 févr. 1966.
- 78 - SALTIEL et LUTON - Diagnostic biologique de l'insuffisance antéhypophysaire. Rev. du Prat. T. XVII, 1967, 1er nov. n° 28, pp. 3977-87.
- 79 - SCHMITT et coll. - Réflexions sur un cas de tumeur de la région pinéale. Revue d'Oto-Neuro-Ophtalmologie. Tome XLI, n° 1, Janvier-Fév. 1969.
- 80 - SCHNEIDER et al. - Préchiasmial infarction associated with intrachiasmal and supra sellar tumors. Journal of Neuro Surgery. Vol. XXXII, n° 2, Fév. 70.
- 81 - SEIP and TRYGSTAD - Experiences with human growth hormone in pituitary dwarfism. Acta Pediat. Scandinava. 1966 - 55/3 (287-93).
- 82 - SERINGE - Cachexie du nourrisson par tumeur de l'hypothalamus antérieur. Gaz. Méd. France. T. 73, Janvier 1966, pp. 221-233.

- 83 - SMITH and al. - Failure to thrive : the diencephalic syndrome of infancy and childhood. T. Neurosurgery 23 : 348-51, Sept. 65.
- 84 - TAMAKI - Zur Klinik, morphologie und behandlung der tumoren der pinealisregion. Kobe J. Med. Sci., 14, 293-326 Dec. 1968.
- 85 - TOURNIAIRE et GUINET - L'hypopituitarisme des tumeurs hypophysaires. Rev. Praticien T. XVII 1967, 1er nov. n° 28, pp. 3955-65.
- 86 - TREMBLAY R. et al. - Sellar et supra sellar tumors. Laval Med. 38, 639-46. Sept. 67.
- 87 - TRYGSTAD - Human growth hormone and hypopituitary growth retardation. Acta Paediat. Scandinava. 58 : 407-419, 1969.
- 88 - VAGUE-FAVIER - Les retards pubertaires chez la fille. Rev. Prat. T. V, 1955, 1er avril, n° 10, pp. 1013-1022.
- 89 - VALENGAK et coll. - La valeur diagnostique des examens radiologique et gamma encéphaliques dans les tumeurs de l'enfant. Neurochirurgie 13 : 885-92. Déc. 1967.
- 90 - WERNER - Regards sur la chirurgie de l'hypophyse. Méd. et Hygiène, 1969, 27/855, pp. 70-71.
- 91 - J.C. JOB, J. LAMBETZ et coll. - La croissance des enfants atteints de crâniopharyngiomes. Vitesse de croissance et résultats des dosages d'hormone de croissance dans le plasma avant et après l'intervention chirurgicale. Arch. Françaises de Pédiatrie. Tome XXVII, n° 4, Avril 1970, pp. 341-353.
- 92 - J.C. JOB, P.C. SIZONENKO et coll. - Hypothyroïdie d'origine hypophysaire chez l'enfant. Signification d'un déficit somatotrope associé au déficit thyroïdienne. Arch. Françaises de Pédiatrie. Tome XXVI, n° 10. Déc. 1969, pp. 1121-34.
- 93 - C.LOVIAT, M. BROYER, P.ROYER - Métabolisme de l'eau dans les insuffisances pan-hypophysaires. Arch. Françaises de Pédiatrie. Tome XXVIII, n° 4, Avril 1971, pp. 381-394.
- 94 - J.R. BIERICH, NOWAK A.H. - Investigations au cours des pubertés précoces. Acta Endocrinologica (Kbh) Suppl. 101, 1965, pp. 2021.

